7 n

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE N° — 137

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

MEHMED EMINE

Médecin Malariologiste et Colonial de l'Université de Paris
Médecin Vétérinaire de l'École civile supérieure de Stamboul
Technicien sanitaire breveté de l'I. T. S. de Paris
Né à Stamboul le 18 mars 1899

LE ROLE DES PHLÉBOTOMES

DANS LA TRANSMISSION DES

LEISHMANIOSES HUMAINES

Président : M. E. BRUMPT, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15
—
1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° 137

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

MEHMED EMINE

Médecin Malariologiste et Colonial de l'Université de Paris
Médecin Vétérinaire de l'École civile supérieure de Stamboul
Technicien sanitaire breveté de l'I. T. S. de Paris
Né à Stamboul le 18 mars 1899

LE ROLE DES PHLÉBOTOMES

DANS LA TRANSMISSION DES LEISHMANIOSES HUMAINES

Président : M. E. BRUMPT, *professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN . . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expérimentl[e]
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale,
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie
VERNE. . . .	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
GOUGEROT .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
RETTERER . .	Histologie.
TANON. . .	Pathologie médicale

IV.— AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale.
VILLARET . .	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Du fond du cœur j'adresse à sa mémoire l'hommage de ma reconnaissance infinie.

A MON PÈRE

Affectueux hommages.

A MA TANTE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Émile BRUMPT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Directeur de l'Ecole de Malariologie et Secrétaire Général
de l'Institut de Médecine coloniale de l'Université de Paris
Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE CIVILE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE
DE STAMBOUL

LE

ROLE DES PHLÉBOTOMES

DANS LA TRANSMISSION DES

LEISHMANIOSES HUMAINES

INTRODUCTION

Avant de présenter notre modeste travail, notre pensée va vers notre maître, M. le Professeur Brumpt, qui nous a fait l'honneur de bien vouloir nous accepter dans son laboratoire et nous aider de ses conseils, M. le Professeur Brumpt fut pour nous un exemple de persévérance et de labeur et il nous a guidé pendant nos études et pendant les cours de malariologie et de médecine coloniale. Nous lui devons la plus grande partie de nos connaissances tant en parasitologie, que sur les applications de cette science à la prophylaxie des affections parasitaires. Nous le prions de bien vouloir recevoir l'assurance de notre profonde gratitude.

M. le Professeur agrégé, M. Neveu-Lemaire, fut pour nous un second maître ; il nous a beaucoup appris au cours de ses conférences au laboratoire de parasitologie et c'est à lui que nous devons le sujet

de notre thèse. Il nous a montré l'importance de notre travail et n'a cessé de nous prodiguer ses conseils ; qu'il soit assuré de notre respectueuse et bien vive gratitude.

Je tiens aussi à témoigner à M. le Docteur M. Langeron, chef de laboratoire à la Faculté de Médecine, mes remerciements et ma reconnaissance pour les excellents conseils de techniques de laboratoire qu'il nous a donnés soit à Paris, soit à l'Institut de Navalmoral de la Mala, en Espagne.

* * *

Notre travail est divisé en quatre chapitres. Dans le premier nous avons étudié sommairement les trois espèces de phlébotomes, dont le rôle dans la transmission des leishmanioses humaines est maintenant démontré, laissant volontairement de côté les autres espèces, sans nier toutefois pour cela leur rôle possible d'agents vecteurs.

Les trois autres chapitres sont consacrés à l'étude des leishmanioses cutanées, le bouton d'Orient et la leihsmaniose forestière américaine et d'une leishmaniose viscérale, le kala-azar. Nous ne nous sommes pas étendu sur la description clinique de ces différentes affections et nous nous sommes surtout efforcé d'exposer avec quelques détails les faits épidémiologiques et les expériences toutes récentes démontrant le rôle des phlébotomes dans la propagation des affections déterminées par les *Leishmania*.

CHAPITRE PREMIER

LES PHLÉBOTOMES

Les *phlébotomes* appartiennent à la famille de *Psychodidés*, dans le sous-ordre des diptères nématocères.

La famille des *Psychodidés* est ainsi caractérisée d'après la clé donnée par Skuse : thorax sans suture transversale, tibia sans éperon, ailes velues, nervures longitudinales nombreuses.

Les genres de cette famille peuvent être divisés en deux sous-familles distinctes à savoir . 1° les *Psychodinés*, 2° les *Phlébotominés*.

La sous-famille des Phlébotominés, intéresse seule la médecine humaine.

Cette sous-famille est caractérisée par une disposition spéciale des nervures longitudinales des ailes. La deuxième longitudinale se bifurque une ou deux fois à une distance plus ou moins grande de la base de l'aile.

La sous famille des Phlébotominés se divise à son tour en plusieurs genres : *Phlebotomus*, *Phlebotomiella*, *Trichomyia*, *Diplonema*, *Sycorax*, *Eatonisca*,

Nemopalpus. De tous ces genres, le genre de *Phlebotomus* est le seul qui nous intéresse.

Genre **Phlebotomus** (Rondani, 1840). — Ce genre établi par Rondani en 1840, comprend des nématocères de petite taille, mesurant de 1 mm. 5 à 3 millimètres, ainsi caractérisés : thorax voûté, tête et trompe formant avec le corps un angle aigu ; palpes composés de cinq articles et plus longs que la trompe ; antennes à seize segments ; ailes relevées et formant un angle de 45 degrés avec le corps. Les ailes ont six nervures longitudinales, dont les première, troisième, cinquième et sixième simple ; la deuxième deux fois bifurquée et la quatrième une fois bifurquée.

Les nervures transversales sont très rapprochées de la base de l'aile, par conséquent les cellules basales sont courtes et étroites.

Morphologie externe.

Couleur. — En général jaune pâle, mais la femelle gorgée de sang peut présenter une couleur variant de rouge pourpre au rouge noir.

Tête. — La tête est couverte de poils, allongée et rétrécie vers sa base. Les yeux sont noirs, largement séparés les uns des autres, arrondis et légèrement aplatis à la partie antéro-supérieure.

Antennes. — Les antennes sont longues et composées de 16 articles : le premier article est très court, le troisième plus long, et la longueur des ar-

ticles décroît du troisième au seizième. Les antennes sont couvertes de poils et d'épines géniculées. On trouve une épine à chaque article chez le mâle, deux épines chez la femelle (phl. papatasi) ; mais la disposition et le nombre de ces épines varient avec les espèces.

Palpes. — Ils prennent naissance sur la face ventrale de la tête de chaque côté du clypeus et se composent de cinq articles, le premier étant très court, le cinquième le plus long. En général, tous ces articles présentent des poils aplatis et allongés.

Pièces buccales. — La femelle se nourrissant de sang, ses pièces buccales sont bien développées et se composent de six stylets, tous logés dans une gouttière de la lèvre inférieure ou *labium* pièce impaire, dilatée à son extrémité. Les six stylets comprennent :

1° *Le labre-épipharynx*, pièce impaire, la face inférieure est creusée en gouttière, la face dorsale est munie d'une crête chitineuse qui diminue d'arrière en avant ;

2° *Les mandibules*, pièces paires, se trouvant logées sous l'épipharynx et constituant, en s'appliquant contre celui-ci, le canal aspirateur du sang.

3° *Les maxilles*, pièces paires, disposées latéralement en forme de petites lames effilées, l'extrémité libre est aiguë et présente des dents en scie à sa partie supérieure ;

4° *L'hypopharynx*, pièce impaire, dont l'extrémité distale porte de petites dents.

Thorax. — Le prothorax est très réduit et peu visible. Le mésothorax est bien développé, fortement convexe, d'où l'aspect bossu des phlébotomes. Les muscles thoraciques comprennent quatre muscles verticaux et un muscle horizontal.

Ailes. — Elles sont lancéolées, pourvues de poils, surtout sur les bords ; leur longueur moyenne est de 2 mm. 5. Du bord costal au bord axillaire, on trouve les nervures suivantes :

La sous-costale, courte, se termine sur la première longitudinale au quart de la distance de la base de l'aile. La première nervure longitudinale, simple, se termine sur la tierce apicale du bord costal. La deuxième nervure longitudinale est bifurquée deux fois. Le point de bifurcation de la première fourchette est plus rapproché à la base de l'aile que celui de la deuxième. La troisième nervure longitudinale est simple. La quatrième est une fois bifurquée. Les cinquième et sixième sont également simples. Les nervures transversales sont très rapprochées de la base de l'aile.

La disposition de nervures longitudinales, le point de bifurcation, le rapport des fourchettes, varient d'une espèce à l'autre.

Pattes. — Les trois paires de pattes sont très longues, grêles, couvertes irrégulièrement d'écailles. Les pattes sont conformées comme celles de la plupart des nématocères ; le dernier article du tarse se termine par deux ongles simples.

Abdomen. — Il est formé de dix segments, cou

verts de poils couchés d'avant en arrière, et de couleur variable suivant les espèces. Les deux derniers segments portent l'appareil génital externe.

Appareil génital externe du mâle. — Il est constitué de cinq parties chez quelques espèces, d'un nombre moindre chez d'autres ; toutes ces pièces sont paires et ont une importance très grande pour détermination des espèces. Cette armature génitale présente à étudier les pièces suivantes :

1° Les *crochets supérieurs*, formés de deux segments ; la partie proximale porte de nombreux poils ou des écailles suivant les espèces, tandis que la partie terminale ne porte que des épines polymorphes qui sont en nombre fixe suivant les espèces ;

2° Les *crochets supérieurs*, grêles et ne présentant pas de caractères taxonomiques ;

3° Les *appendices intermédiaires*, de forme et de dimensions variables, portant le conduit éjaculateur ;

4° Les *appendices frangés*, composés d'une paire d'organes allongés qui prennent naissance à la partie postérieure et supérieure des appendices intermédiaires ;

5° Les *lamelles sous-médianes*, très petits appendices, en général cachés par les crochets inférieurs.

Appareil génital externe de la femelle. Chez la femelle les appendices génitaux sont courts et foliacés, formés de deux paires de lames, l'une supérieure, l'autre inférieure.

Morphologie interne.

Le tube digestif et ses annexes présentent seuls un intérêt médical, car c'est dans ces organes qu'évoluent les agents pathogènes des diverses leishmanioses.

Cavité buccale. — Elle s'étend de la bouche jusqu'à proximité de la base de clypéus; c'est un tube dilatable et chitineux. Cette cavité est essentiellement constituée par deux sortes de chitines, l'une noire, molle et flexible, qui couvre la plus grande partie de la cavité buccale ; l'autre est jaune en forme de plaques et constitue la charpente de la cavité. La charpente principale est constituée par deux plaques latérales de chitine jaune, qui s'enchevêtrent puis se réunissent à la partie antérieure et ventrale de la cavité, tandis qu'à l'extrémité postérieure se trouve une plaque chiniteuse hypopharyngienne, qui semble sortir du plancher de la cavité buccale, pour se terminer brusquement par un bord libre qui s'appelle la marge latérale de la cavité buccale.

Dorsalement, entre les deux plaques chitineuses latérales, existe une membrane noire qui est plus mince que celle qui forme le plancher, mais plus volumineuse. Dans les deux tiers antérieurs de l'organe, le toit de la cavité est très extensible.

Pharynx. — Le pharynx, allongé, rétréci à sa partie antérieure, est situé sur la ligne médiane frontale épicranienne. Cet organe consiste essentiel-

lement en trois plaques piriformes, l'une dorsale (plaque dorsale du pharynx); les autres latérales (plaques latérales du pharynx). Toutes ces plaques ont une taille et une forme identique; elles diffèrent seulement en ce que la partie antérieure de la plaque dorsale se termine par une lèvre arrondie étroite et relevée, tandis que les plaques latérales se terminent par des denticulations et présentent un V terminal qui se dirige vers la lumière du tube digestif. Chaque plaque est constituée par deux parties séparées par une ligne chitineuse plus mince. La partie postérieure des plaques, en forme de croissant, est formée par des rangées concentriques d'épines, se dirigeant vers l'intérieur de la cavité. Tous ces stries forment une véritable valve, avec les plaques contiguës, qui sont toutes renforcées en leur milieu, par la substance chitineuse déjà décrite. Les deux plaques se continuent et se fusionnent avec l'œsophage.

Sur la moitié postérieure de la partie lisse de la plaque dorsale, s'incère le muscle dilatateur supérieur du thorax, et sur chaque plaque latérale les muscles dilatateurs latéraux du thorax. Sur l'extrémité antérieure de la plaque dorsale s'incèrent les petits muscles dilatateurs; sur la partie externe des plaques, s'incèrent les fibres des muscles intrinsèques du thorax; ils passent transversalement sur le bord de l'organe et leur action complète celle des valves,

La partie postérieure de pharynx qui se trouve

entre le pharynx antérieur et l'œsophage, a des parois minces. A une courte distance de l'extrémité antérieure, il y a des replis, qui manquent dans l'intestin.

Œsophage. — C'est un tube court, qui fait suite au pharynx, et se continue avec l'intestin moyen, dans lequel il fait saillie. Au niveau de son union avec le pharynx s'ouvre le diverticule œsophagien ; rarement il s'ouvre dans l'œsophage. Ce diverticule est long, dilatable et se trouve muni à son embouchure d'un sphinctère étroit. Sa paroi est constituée par des cellules épithélioïdes qui reposent sur une membrane basale entourée de deux couches musculaires très minces, l'interne, longitudinale ; l'externe, circulaire. Cet épithélium est recouvert d'une fine couche de chitine. A l'œsophage sont annexées quatre glandes œsophagiennes qui débouchent par de petits conduits dans l'intestin moyen au niveau de la réunion de ce dernier avec l'œsophage.

Intestin. — L'intestin est composé de deux parties :

1° l'intestin moyen, comprend le *cardia*, situé dans le thorax est formé d'une seule couche de cellules épithéliales cylindriques ciliées. Les cils sont non contractils et immobiles. La partie antérieure du cardia constitue avec la partie prolabée de l'œsophage les valves œsophagiennes. La cardia n'est pas extensive. L'estomac qui fait suite au cardia se trouve logé dans l'abdomen, c'est une cavité très extensible qui est formée par une couche de cellules

épithéliales cylindriques non ciliées. A sa partie postérieure débouchent les *deux tubes de Malpighi* qui s'étendent jusqu'à l'extrémité postérieure de l'abdomen. Immédiatement après l'embouchure des tubes de Malpighi, se trouve un anneau musculaire qui marque la séparation de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur;

2° L'intestin postérieur est constitué par une seule couche de cellules épithéliales cubiques, recouverte d'une mince couche de chitine et repose sur une membrane musculaire, formée par une couche externe longitudinale et une couche interne oblique. Il est dilaté à sa partie postérieure pour former le rectum qui se termine par l'orifice anal.

Les *glandes salivaires* se trouvent logées de chaque côté du prothorax ; ce sont des glandes acinéuses ; leurs canaux excréteurs s'unissent au niveau de la partie médiane de la tête, pour constituer un canal unique qui débouche dans la cavité buccale à peu près au niveau de la base de clypéus.

Evolution.

La femelle fécondée pond de 40 à 50 œufs en moyenne, mesurant à peu peu près 0 mm. 45. Ces œufs sont pondus isolément et présentent des ornements caractéristiques pour chaque espèce, ce qui facilite leur détermination.

Au moment de la ponte, les œufs sont blancs, mais ils ne tardent pas à devenir jaunâtres puis brunâtres.

L'endroit choisi par la femelle pour la ponte à une importance capitale pour l'évolution ultérieure des œufs et des larves. La femelle dépose toujours ses œufs dans les endroits sombres et humides ; l'endroit idéal pour la ponte se trouve dans les crevasses des murs, les fentes contenant des débris végétaux en décomposition, les déjections de lézards et de cloportes, qui assurent l'alimentation des larves. Suivant les conditions de température et d'humidité, l'œuf donne naissance de six à vingt jours à un petite larve composée de douze segments. Après quatre mues la larve a atteint son complet développement ; le dernier segment est fortement pigmenté et porte deux longues soies médianes, parfois deux autres, mais plus petites, et un court tube respiratoire.

Le stade larvaire peut de durer vingt à deux cent vingt jours suivant les conditions climatériques. La conservation de l'espèce d'une année à l'autre est assurée par la larve au quatrième stade, qui seule hiverne. La larve au quatrième stade se transforme ensuite en nymphe, au bout de six à seize jours, le nymphe donne naissance par une fente sagittale à un phlébotome adulte.

Description sommaire de trois espèces de phlébotomes qui paraissent jouer un rôle principal dans la transmission des leishmanioses.

Phlebotomus paratasi (Scopoli, 1786). — Synonymie : *minutus* Lœv., 1844 (nec Rondani) ; *molestus* (C. Costa, 1840), *angustipennis* (Meijere, 1909).

Description. — Espèce de couleur jaune pâle, mesurant de 2 mm. 5 en moyenne.

Ailes. — La longueur moyenne est de 2 mm. 5 ; elles sont lancéolées chez le mâle ; plus larges chez la femelle.

La première nervure longitudinale est simple, recouvre, sur le tiers de sa longueur, la branche supérieure de la fourchette antérieure de la deuxième longitudinale. La deuxième longitudinale est deux fois bifurquée ; la branche supérieure de la fourchette antérieure est plus longue que la distance qui sépare les deux fourchettes, mais plus courte que la distance entre la fourchette postérieure de la deuxième longitudinale et la transverse médiane. La troisième est simple, la quatrième une fois bifurquée ; le point de bifurcation est plus loin de la base de l'aile que celui de la deuxième longitudinale. Les cinquième et sixième longitudinales sont simples.

Armature génitale du male. — *Crochets supérieurs* : les deux segments sont allongés ; le terminal d'un cinquième moins long que le proximal, porte cinq

épines courtes et mousses. dont trois terminales, les deux autres latérales.

Crochets inférieurs. — Très grêles, portent à leur extrémité apicale deux courtes épines.

Appendices intermédiaires. — Courts, dilatés à leur partie moyenne.

Appendices frangés. — Longs, grêles, incurvés, sur la face concave portent de nombreux poils. Entre les appendices intermédiaires et frangés, se trouve logée une paire d'appendices digitiformes très grêles.

Les différentes parties de l'armature génitale sont recouvertes de poils plus ou moins longs.

Distribution géographique. — *En Europe* : en France (Montpellier, Alpes-Maritimes, Bourgogne, aux environs de Lyon et de Paris, etc...), en Espagne, au Portugal, en Italie (nord de l'Italie, Calabre, Sicile, Rome, Toscane, Milan), en Suisse, en Autriche, en Turquie (Stamboul, sur les côtes de la mer Noire, Cilicie), en Russie, en Yougoslavie (Dalmatie, Macédoine), en Grèce, à Malte, en Corse et en Crête.

En Afrique : Maroc, Algérie, Tunisie, Soudan Anglo-Egyptien, Egypte.

En Asie : Syrie, Perse, Mésopotamie, Inde septentrionale, Java.

Habitat. — La femelle de cette espèce est seul hématophage, se nourrit en général au dépend de l'homme qui habite près de son lieu de naissance.

Le mâle se nourrit probablement du suc des plantes, mais en cas de nécessité peut attaquer

l'homme. Les *Phlebotomus papatasi*, pullulent dans la grande majorité des cas, dans les maisons en ruines, les murs crevassés, contenant des débris végétaux et malpropres; ils restent cantonnés au voisinage de leur lieu de naissance. Il est rare de les trouver aux derniers étages d'une maison ou leur proportion diminue d'une façon considérable; le premier peut-être envahi par des centaines de phlébotomes, tandis qu'on n'en trouve accidentellement qu'un ou deux au deuxième ou au troisième étage.

Leur vol est rapide et saccadé; leur petite taille et les endroits obscurs où ils se cachent (pièces mal éclairées, derrière les tentures ou les tableaux) les font passer souvent inaperçus. Ils attaquent l'homme à n'importe quel moment, mais surtout pendant la nuit. Leurs piqûres sont douloureuses pour les individus sensibles, passent inaperçues chez ceux qui ont acquis une certaine immunité. Cet insecte vole silencieusement contrairement aux moustiques, d'où son nom italien et corse de papataci qui veut dire : mange et tais-toi.

Phlebotomus argentipes (Annandale et Brunetti, 1908. — Synonymie : *Phlebotomus annandali* Sinton, 1923.

Description. — Longueur d'environ deux millimètres, de couleur jaunâtre, brun au-dessous du thorax, plus claire sur les côtés.

Ailes. — Le bord axillaire est plus arqué que le

bord costal. La première nervure longitudinale se termine légèrement sur la branche supérieure de la fourchette antérieure de la deuxième longitudinale. La deuxième nervure longitudinale est deux fois bifurquée ; la branche supérieure de la fourchette antérieure est une fois et demie plus longue que la distance qui sépare les deux fourchettes. La troisième est simple, la quatrième une fois bifurquée ; le point de bifurcation se trouve à peu près au même niveau de la base de l'aile que la fourchette postérieure de la deuxième longitudinale. Les cinquième et sixième longitudinales sont simples.

Armature génitale du male. — *Crochets supérieurs* : le segment terminal est plus court que le segment proximal ; il porte cinq épines fortes et recourbées, deux terminales, deux sur le côté interne et une autre à peu près au milieu de la face ventrale.

Distribution géographique. — Se rencontre probablement dans toutes les Indes (Calcutta, Rajmahal, Bengale, Assam, etc.).

Habitat. — Cette espèce, très commune dans diverses régions de l'Inde, se rencontre surtout dans les étables ; il est moins abondant dans les habitation humaines. La femelle se nourrit de sang humain, bovin, caprin, etc., mais de préférence d'après les expériences faites à Calcutta par Lloyod, Napier et Smhtid e sang bovin. Les mêmes auteurs ont remarqué que dans les maisons des quartiers pauvres en bétail, leur nombre était plus considérable que dans

les quartiers riches en bétail et ils concluent que l'espèce était boophile.

On rencontre ces insectes toute l'année, particulièrement en grande nombre en septembre, octobre et novembre, mais ils se font rare pendant les périodes froides et de sécheresse. Leurs piqûres ressemblent à celle du phlébotomus papatasi, mais ils piquent les hommes très souvent aux pieds et aux chevilles.

Phlebotomus intermedius (Lutz et Neiva, 1912). — *Description.* — Longueur de deux millimètres en moyenne, de couleur jaune pâle, le thorax est jaune foncé chez le mâle, brun chez la femelle.

Ailes. — La première longitudinale recouvre la branche supérieure de la fourchette antérieure de la deuxième longitudinale dans une extension considérable (environ la moitié postérieure). La deuxième longitudinale est deux fois bifurquées, la branche supérieure de la fourchette antérieure est bien plus longue que la distance qui sépare les deux fourchettes. La quatrième une fois bifurquée, les autres sont simples.

Armature génitale. — Le segment distal de *crochets supérieurs* porte quatre épines, la première est terminale et très longue. La deuxième est courbe, forte, elle est située dans la face interne, près le bord postérieur, immédiatement en arrière de la première. La troisième se trouve à la face interne et au milieu du segment, la qua-

trième occupe une situation à côté de la troisième.

Distribution géographique. — Brésil, Rio de Janeiro, Minas, Etat Sao Paulo et Bahia.

Habitat. — Cette espèce est sauvage, n'habite qu'accidentellement les maisons. On les trouve en abondance dans les forêts vierges dans les quartiers boisés de certains points du Brésil et de Rio de Janeiro.

CHAPITRE II

BOUTON D'ORIENT

Synonymie. — Clou ou bouton de Biskra, d'Alep, de Bagdad, de Bouchir, de Delhi, de Cafsa, de jéricho, de Kantara, de Laghouat, du Nil, d'Ouargla, des Philippines, de Tebessa, de Touggourt, des Zibans.

Historique. — Cette leishmaniose cutanée a été décrite sommairement en 1756 par A. Russell, pour la première fois, ensuite par plusieurs auteurs français et étrangers. Leur description, quoique défectueuse, présente un intérêt historique, au point de vue de l'étiologie du bouton d'Orient que chaque auteur attribuait à une cause différente.

En 1854, Willemin, ayant séjourné un mois à Alep et recueilli plusieurs observations, admet que l'eau de rivière est la cause de la maladie. En 1844, pendant les expéditions de l'armée française au sud de l'Algérie et à Biskra, Poggioli, en 1844, rapporte plusieurs cas de dermatose ulcéreuse, et il attribue la cause de la maladie à l'eau très chargée de sels et souillée, que buvait la garnison à Biskra. On a également accusé les poussières silieuses transportées par le vent, la sudation abondante pendant des cha-

leurs excessive et une débilité profonde de l'organisme résultant de l'influence climatérique.

Weber, en 1874, le premier, considère le bouton de Biskra, inoculable et transmissible comme étant vraisemblablement dû à un parasite. En 1880, Laveran conclut de ses recherches, faites à Biskra, que le bouton est transmissible, que l'agent pathogène est probablement une bactérie, et que la mouche domestique paraît être l'agent vecteur.

Duclaux et Chantemesse, en 1887, en examinant le sang d'un individu atteint de bouton d'Orient, trouvent un microcoque pathogène pour le lapin. M. Nicolle et Noury bey, en 1897, signalent un streptocoque dans le sang d'un individu porteur de bouton d'Alep.

Riehl, dans un cas de bouton d'Alep, constate de petits éléments de 0 μ 9 à 1 μ 1 dans des grosses cellules épithélioïdes et dans des polynucléaires, parfois au nombre de 20 à 25.

En 1885, Cumingham et, en 1891, Firth ont donné une description défectueuse du parasite dans le bouton d'Orient et leurs découvertes passèrent inaperçue. C'est en décembre 1903, que Wright a décrit le parasite jusqu'ici seulement soupçonné, chez une fillette née en Arménie, qui présentait un bouton sur la joue gauche avant de quitter son pays. Après cette découverte, plusieurs auteurs ont constaté l'existence du parasite de Wright chez tous les individus porteurs de boutons d'Orient.

Etude clinique.

Incubation. — La durée de l'incubation de la maladie, est très variable ainsi qu'il résulte des faits expérimentaux et des inoculations à des volontaires, cette durée varie entre deux semaines et sept mois ; mais la durée moyenne de la période d'incubation admise par plusieurs auteurs est de deux mois environ.

Siège et nombre. — Le bouton d'Orient siège sur les parties découvertes de l'organisme, la face dorsale des pieds et des mains, les jambes, l'avant-bras, le dos et surtout la face. Le nombre varie d'un à plusieurs boutons. Guilhou a signalé, à Alep, un cas porteur de 77 boutons. Heydenrich signale un cas en Russie, porteur de 174 boutons. En Syrie, en Mésopotamie et en Perse où la maladie est endémique, on observe chez 60 % des individus ayant eu un bouton d'Orient une cicatrice caractéristique siégeant sur le visage.

Evolution. — Le bouton d'Orient évolue cliniquement en trois périodes, qu'on peut diviser en : 1° période initiale ; 2° période d'état ; 3° période de cicatrisation ou terminale.

Période initiale. — L'affection débute par une rougeur de la peau qui ressemble à une piqûre de moustique, disent les auteurs ; pour Neveu-Lemaire (1925), c'est au niveau même de la piqûre de l'insecte inoculateur, qui persiste que se développe la lésion.

Au-dessous de cette rougeur, on constate un nodule indolore, qui augmente progressivement de volume. Au bout d'un temps variable, le centre du nodule devient vésiculeux, renfermant un liquide séro-purulent.

Le nodule que l'on sent à la palpation est en réalité rarement unique ; il est formé par l'agglomération de plusieurs petits nodules. La vésicule est la période initiale de l'ulcération, qui s'élargit lentement pour atteindre un diamètre de deux ou trois centimètres et même plus. Elle est couverte d'une croûte, sèche, grisâtre et très adhérente à la peau ; à l'abri de laquelle l'ulcération continue à évoluer progressivement.

Période d'ulcération. — Elle est caractérisée par l'extension de l'ulcération. Si on enlève la croûte sèche qui protège l'ulcération on constate une perte de substance, des bords irréguliers, épais, érythémateux et taillés à pic ; le fond de l'ulcération granuleuse est remplie de pus fétide et autour de l'ulcération on constate des poussées de lymphangite (Jeanselme).

L'ulcération est ordinairement de la dimension d'une pièce d'un à deux francs, mais il n'est pas rare de constater que l'ulcération peut gagner la moitié de l'oreille ou le nez entier.

Période de cicatrisation. — A cette période, on note la diminution des phénomènes locaux, c'est à-dire que les bords de l'ucération s'affaissent, le bourrelet érythémateux disparaît, la croûte tombe mais

se reforme à plusieurs reprises ; enfin, à la dernière chute, on constate une cicatrice indélébile. Cette cicatrice, d'abord fortement brune, s'éclaircit pour devenir de la couleur de la peau normale ou plus souvent un peu pigmentée. Pendant l'évolution de la maladie, l'état général n'est généralement pas modifié, la fièvre manque habituellement. L'immunité conférée par une première atteinte paraît être très solide, mais on a cependant décrit d'assez nombreux cas de récidive.

Durée.— L'évolution clinique de la maladie est très variable. D'après plusieurs auteurs la maladie dure de deux mois à un an et même parfois plus longtemps.

Agent Pathogène.

Leishmania tropica (*Wright, 1903*). — Le parasite se présente sous deux aspects bien différents, suivant qu'on l'étudie dans l'ulcération du bouton d'Orient, ou bien dans les cultures ou le tube digestif des phlébotomes.

Dans l'ulcération du bouton d'Orient. — Les *Leishmania* sont des organismes sphériques ou arrondis d'un diamètre de 1 à 2 μ, rarement de 5 à 6 μ. Examinés à l'état frais ils se montrent assez réfringents, animés de mouvements amiboïdes lents. Dans les frottis colorés, on constate dans les parasites un noyau assez volumineux, un blépharoblaste périphérique muni d'un rhizoplaste et un cytoplasme homo-

gène renfermant parfois quelques vacuoles. Les *Leishmania* se divisent dans l'organisme par simple scissiparité ; avant la division, le corps augmente de volume puis se divise ; on est alors en présence d'une *Leishmania* pourvue de deux noyaux et de deux blépharoblastes qui se sépare en deux individus distincts.

Les *Leishmania* se trouvent dans la lésion en liberté, entre les cellules ou inclues dans les cellules épithéliales et dans les grands mononucléaires et polynucléaires, en quantité plus ou moins grande.

Dans la culture.—Si on ensemence le produit organique, pris par une ponction à la périphérie du bouton dans le cas d'ulcération ancienne ou dans la vésicule si la lésion est jeune, sur gélose sanglante en milieu NNN ou de Noguchi utilisé pour les leptospires, on constate au bout de quatre jours de séjour dans l'étuve à 22° ou 24° c., des formes *Leptomonas* ainsi caractérisées : Les éléments jeunes diffèrent peu de ceux que l'on trouve dans la lésion cutanée mais bientôt ils en différencient en formes *Leptomonas*, à un corps allongé, fusiforme et plus effilé à une des extrémités qu'à l'autre. Le noyau est situé à la partie moyenne ou parfois à une des extrémités du corps et le blépharoblaste près de l'extrémité antérieure. Le flagelle part du blépharoblaste et devient libre sur une distance plus ou moins longue. Avant d'acquérir leur forme définitive, les éléments en voie de division présentent un corps oval, allongé, trapu ou globuleux pourvu d'un ou

deux flagelles. On peut rencontrer des parasites groupés en rosaces. Le centre de la rosace est formé par un enchevêtrement des flagelles et, autour de ce peloton de flagelles, le corps des *Leptomonas* forment un cercle. La longévité des flagellés dans la culture est assez longue ; plusieurs passages sont possibles.

Dans le tube digestif des phlébotomes.— L'évolution expérimentale des *Leishmania* dans le tube digestif des phlébotomes est à peu près la même que dans les cultures. En effet on constate les deux formes de parasites ; La forme *Leishmania* et la forme *Leptomonas*. Mais l'évolution complète est rendue très difficile en raison de la courte longévité des phlébotomes capturés. Néanmoins, l'évolution des *Leishmania* dans le tube digestif des phlébotomes a pu être suivie par Adler, Théodor et Parrot ; elle se fait de la manière suivante :

Après un temps très court à la suite d'un repas infectant de phlébotome, les *Leishmania* émigrent de l'estomac au cardia, et leur diamètre devient supérieur à ce qu'il est dans le bouton d'Orient. Bientôt on voit apparaître à la partie supérieure du cardia des formes en voie de division cellulaire. Au bout de seize heures après le repas infectant, on rencontre des *Leptomonas* avec un flagelle très court et très mince, et un corps épais et en navette. Mais, les *Leptomonas* présentent bientôt des formes très variables ; il sont tantôt très minces, avec un flagelle très long, tantôt épais avec un flagelle long et éga-

lement épais; on trouve aussi des formes irrégulières avec de nombreux grains chromatiques ressemblant à des formes de dégénérescence, mais se divisant activement.

En résumé le parasite ingéré se divise et se multiplie à la partie supérieure de l'estomac et du cardia pendant les trois premiers jours de l'infection ; ils sont attachés à l'épithélium du cardia et sur les valves œsophagiennes ; la partie supérieure du cardia peut être complètement obstruée par les flagelles. L'infection du tube digestif peut être complète au bout de trois à quatre jours, et envahir l'estomac, le cardia, l'œsophage et la cavité buccale, même le canal alimentaire formé par le labium et l'hypopharynx. Notons en passant que, d'après une hypothèse émise par Adler et Théodor, l'inoculation à l'homme du bouton d'Orient doit se faire par l'intermédiaire des flagellés qui se trouvent accolés au canal alimentaire au moment de la piqûre.

Répartition géographique. — Les foyers principaux endémiques du bouton d'Orient se trouvent en Afrique septentrionale et en Asie occidentale et méridionale.

En Europe quelques cas sporadiques, peuvent être observés.

En Afrique : dans certaines régions d'Algérie (Biskra), en Tunisie, en Erythrée, en Abyssinie, en Tripolie et en Egypte.

En Asie : en Syrie (Alep et ses environs), en Palestine (Jéricho où le bouton est toujours multiple,

Kantara), en Asie Mineure (Diarbékir, Brousse où on a noté quelques cas isolés, en Cilicie), au Caucase, en Transcaucasie, en Perse (Téhéran, Ispahan, Bender-Bouchir), en Mésopotamie (dans les vallées du Tigre et d'Euphrate, Bagdad et Mossoul), en Turkestan (Taschkent, Boukhara, Kokand et à Termese), en Afghanistan, aux Indes (Delhi, Lahore, Cambay et en Assam).

En Europe : en France, Pyrénées orientales (Ravaut), en Espagne, en Italie, en Grèce, en Crête et à Chypre.

Mode de propagation du bouton d'Orient et expériences faites avec les phlébotomes en vue de sa transmission.

Longtemps avant la découverte du parasite du bouton d'Orient, on savait que la maladie était inoculable. Les Juifs de Bagdad, pour éviter à leurs enfants de vilaines cicatrices sur la face, inoculaient déjà le bouton d'Orient en un point du corps caché par les vêtements ; mais les expériences scientifiques n'ont commencé qu'en 1854 avec Willemin.

Willemin, d'abord, en Syrie, Weber à Biskra, Marzinowsky en Russie et Wenyon à Alep ont effectué des inoculations sur plusieurs sujets et quelques-uns d'entre eux sur eux-mêmes, avec le produit du bouton en évolution et ils ont obtenu des résultats positifs. En 1909 et 1910, C. Nicolle, qui avait obtenu le premier les cultures en série, a inoculé avec

L. Manceaux les cultures à l'homme et au singe. Ces auteurs ont ainsi réalisé la production du bouton d'Orient expérimental. Ils ont obtenu cette réalisation en déposant quelques gouttes de culture sur la peau scarifiée ou en injection intra-dermique.

Caractères endémiques du bouton d'Orient. — La fréquence saisonnière de la maladie avait attiré l'attention de plusieurs auteurs ; la maladie, en effet, faisait son apparition vers la fin de l'été, c'est-à-dire en septembre, octobre, novembre et décembre, suivant les conditions climatériques des différents pays. Masnou, sur 56 cas de bouton d'Orient observés à Biskra, a noté le bouton quarante-trois fois pendant les mois d'octobre et novembre.

D'apres Laveran : « L'influence des saisons sur le bouton endémique est très constante et très remarquable ; c'est seulement aux mois de septembre et d'octobre que la maladie apparaît ; elle règne avec plus ou moins de fréquence suivant les années. A partir des mois de janvier et de février on n'observe plus guère de nouveau cas. »

Dans le Caucase, c'est en septembre et octobre, en Turkestan en juillet et août, qu'on observe le plus grand nombre de boutons d'Orient. Toutes ces dates sont relatives, car il faut tenir compte de la période d'incubation qui est plus ou moins longue, mais ce qui est certain c'est que la maladie a une périodicité saisonnière. En considérant la nature parasitaire, la transmissibilité, la production de la maladie sur la partie découverte de l'organisme.

plusieurs auteurs ont établi l'hypothèse que la maladie est transmise par un insecte piqueur. En 1905 Pressat soupçonne un petit moucheron sans en déterminer le genre ; mais, après publication de la photographie de ce moucheron, il n'y a plus aucun doute : il s'agit d'un phlébotome, ainsi que Ed. Sergent l'a établie.

Expériences. — Edm. et Et. Sergent, se font piquer en 1904 par des phlébotomes et n'obtiennent que des résultats négatifs, mais ils soutiennent en 1909 l'hypothèse que l'agent inoculateur est le *Phlebotomus papatasi.* Wenyon publie un article en 1911-1912 sur le bouton d'Orient et pense que se sont les phlébotomes qui propagent la maladie à Bagdad et Alep ; car il découvre un *Leptomonas* dans le tube digestif de 6 % des phlébotomes.

En 1914, Edm. et Et. Sergent, Lemaire et Senevet publient leurs hypothèses et expériences préliminaires, en soutenant l'idée que le bouton d'Orient est transmis par des phlébotomes (*Phl. minutus* variété africaine) et que le réservoir de virus est un reptile : *Tarentola mauritanica.* Les formes *Leptomonas* observées chez ces reptiles, cultivées dans le milieu NNN présentaient les caractères du parasite deWright en culture, mais les expériences pratiquées chez l'homme, chez le singe et chez la souris avec le produit de broyage des phlébotomes préalablement nourris sur les *Tarentola*, après scarification de la peau ou par injection hypodermique, n'ont pas eu de succès.

En 1919, les trois observations rapportées par Parrot, nous montrent dans une circonstance particulière le rôle des phlébotomes, En effet le Dr Parrot à Mac-Mahon où le bouton d'Orient n'existe pas, introduit le 16 juillet 1918 dans une cage une huitaine de *Phlebotomus perniciosus* et six *Tarentola mauritanica*. Les phlébotomes ont été capturés dans une région indemne de bouton d'Orient, mais les *Tarentola* à El-Kantara, foyer bien connu de bouton de Biskra. La cage se trouvait dans une des pièces de l'appartement habité par le Dr Parrot, Mme P..., son fils et un domestique indigène. Deux jours après la mise en cage des phlébotomes, le Dr Parrot étant grippé, garde le lit et à son lever c'est-à-dire le 27 juillet, il constate que les *phlébotomes ont quitté la cage*, par un interstice.

Deux mois plus tard, d'abord chez le Dr Parrot, on a constaté l'apparition d'une papule rougeâtre à la face interne du pied droit, au-dessous et en avant de la pointe de la malléolle tibiale, ensuite chez Mme P..., cinq ou six papules rougeâtres prurigineuses, disséminées sur le tiers inférieur de la cuisse et le tiers supérieur de la jambe droite.

A l'examen on trouve des *Leishmania* et la lésion laisse, après la guérison, une cicatrice définitive caractéristique du bouton d'Orient. Le fils du Dr Parrot ayant quitté la localité avant l'apparition de lésions chez ses parents, contracte également la maladie pendant son absence. Plusieurs boutons se sont développés sur la main droite et le microscope

décèle de nombreux parasites de Wright. Guérison avec cicatrisation. Sans doute ces trois observations sont des exemples typiques démontrant le rôle joué par les phlébotomes dans la propagation de la maladie, mais la question du réservoir de virus reste douteuse, car les phlébotomes ont pu avoir été déjà infestés dans la nature.

L'honneur de la réalisation expérimentale de la transmission du bouton d'Orient par les phlébotomes revient à Edm. et Et. Sergent et à leurs collaborateurs Parrot (L.), Donatien (A.) et Beguet (M.). En novembre 1921, ces auteurs ont présenté à l'Académie des Sciences leur mémoire sur la transmission expérimentale positive de la *Leishmaniose cutanée*. Comme nous le verrons plus tard, ces constatations positives ont été réalisées en Palestine par Adler et Theodor. Edm. et Et. Sergent et ses collaborateurs se sont servis pour leurs expériences de phlébotomes femelles capturées dans la nature et dans des foyers où existe le bouton d'Orient (Biskra) et ils ont fait transporter ces phlébotomes à l'Institut Pasteur d'Alger où les expériences se sont déroulées. Sur 2.282 *Phlébotomus papatasi* expédiés à l'Institut, 1.723 succombèrent en cours de route. Aussitôt leur arrivée les phlébotomes ont été tués par le chloroforme et on a enlevé leur appendice, pattes et ailes, ensuite ils étaient triturés dans une goutte d'eau à 9 %. Le produit du broyage ainsi obtenu était déposé sur des scarifications de la peau pratiquées au vaccinostyle sur l'avant-bras des volon-

taires (Sed. Set. D. B.). Le reste du liquide du broyage était examiné, soit directement, soit après coloration pour la recherche des formes *Leptomonas*.

Sur quatre volontaires, Sed. était inoculé à deux reprises. la première inoculation avec un lot de 94 phlébotomes, la deuxième avec 15 lots. Il ne présente rien de particulier.

Le volontaire Set. était inoculé par sept lots de phlébotomes variant de 1 à 57. Résultat négatif.

Le troisième B. inoculé quatre fois avec un lot de phlébotomes variant entre 6 et 30. Rien de particulier.

Enfin le volontaire D. était inoculé à 10 reprises entre le 29 juillet au 16 septembre et a reçu le liquide de broyage de 188 phlébotomes réparti de 3 à 42.

La cinquième inoculation, c'est-à-dire celle du 16-17 août, avec un lot de sept phlébotomes, a donné, le 13 novembre au matin, un bouton d'Orient à l'endroit d'innoculation soigneusement repéré. Nous tenons à reproduire ici l'observation clinique et parasitologique de Edm. et Et. Sergent et de leurs collaborateurs.

Observation. — Jusqu'au 13 novembre 1921, D... n'a présenté aucun trouble de l'état général. Comme chez les autres volontaires, toutes les scarifications d'inoculation ont guéri très rapidement. Le 13 novembre au matin D... constate l'existence, sur le tiers supérieur de son avant-bras gauche,

à trois centimètres au-dessous du pli du coude — point précis où, comme nous venons de le dire, des scarifications avaient été opérées le 10 août — d'une papule centrée d'une petite croûte, non douloureuse et non prurigineuse. Le 14 novembre, l'aspect de la lésion est le suivant : papule ronde, rougeâtre de 4 millimètres de diamètre, entourée d'une collerette épidermique rappelant la collerette de Biette des papules syphilitiques.

Au centre, fine croûte adhérente, de 2 millimètres de diamètre à peine. Au-dessous de cette croûtelle, une ulcération ponctiforme. En dehors de la papule, zone d'infiltration hyperhémique de 1 centimètre de diamètre. Pas de réaction ganglionnaire, épitrochléenne ou axillaire.

L'examen microscopique du produit de grattage au vaccinostyle de l'ulcération sous-jacente à la croûtelle y décèle des *Leishmania* nombreux, libres ou englobés par des macrophages. Même constatation le premier décembre.

Le bouton grossit lentement au cours des jours suivants. Le 7 décembre, la papule proprement dite atteint cinq millimètres de diamètre, la croûtelle qui s'est reformée et saillit d'avantage, trois millimètres et la zone d'infiltration périphérique, de teinte violacée, quinze millimètres. La croûtelle enlevée, l'ulcération primitive, presque comblée, apparaît moins profonde : il s'agit plutôt d'une simple érosion. A cette date, la papule est légèrement scarifiée au vaccinostyle, sous teinture d'iode ; on ensemence à la pipette la sérosité qui sourd dans 13 tubes de gélose NNN. La culture est reconnue positive le 14 décembre : 4 des tubes, placés à l'étuve à 22-24 degrés, contiennent de nombreuses formes *Leptomonas*.

Le 16 décembre, la croûtelle centrale s'est dégagée spontanément. Il n'y a plus d'ulcération sous-jacente. La papule, de 6 millimètres de diamètre, rouge sombre, apparaît uniformément plane et recouverte d'une mince pellicule brillante, aux reflets nacrés. L'auréole érythémateuse de teinte vineuse s'est un peu allongée transversalement vers le bord externe du membre et ovalisée. Elle mesure 18 × 20 millimètres. Desquamation légère à la surface.

L'examen microscopique de la sérosité obtenue par scarification de la papule montre de nouveau des *Leishmania* nombreux libres ou intraleucocytaires.

Le 13 janvier 1922, la lésion, dont les dimensions n'ont pas sensiblement changé, offre l'aspect d'un placard érythémato-squameux, lupiforme, à squames assez nombreux et adhérents, d'un rouge vineux marqué. Un peu en dedans du centre, une croûte s'est reformée, acuminée, de trois millimètres de diamètre. Sous cette croûte, une ulcération de 2 millimètres à bords nets et taillés à pic, exsude un liquide clair, très riche en *Leishmania*.

Le 1er février, même aspect général. La croûte acuminée, grisâtre et sèche, a seulement un peu grossi (5 mm.). Le placard érythémato-squameux s'est encore étendu vers la face postéro-externe de l'avant-bras ; il mesure 20 × 23 millimètres. Le 15 février ses dimensions sont de 30 × 45 millimètres.

Du 15 février au 7 avril, cette extension progressive de la zone d'infiltration érythémato-squameuse continue jusqu'à atteindre 40 × 60 millimètres. La croûte excentrique, toujours sèche et très adhérente, saillit de plus en plus en un cône irrégulier, mesurant 10 millimètres à la base, le 7 avril

un cataplasme de fécule de pomme de terre est appliqué, qui la détache ainsi qu'une partie des squames périphériques et découvre une ulcération irrégulièrement ovalaire, à grand axe perpendiculaire à l'axe de l'avant-bras, mesurant 15 millimètres de longueur sur 9 millimètres de largeur en son milieu et d'une profondeur moyenne de 3 millimètres. Les bords en sont taillés à pic, le fond bourgeonnant. Ce cratère occupe le tiers interne du placard érythémato-squameux qui montre, à la place des squames tombés, une série de dépressions cupuliformes et de fissures minuscules. L'examen microscopique décèle encore la présence de *Leishmania* peu nombreuses dans le produit de râclage au vaccinostyle du fond de l'ulcération principale.

A partir du 7 avril, le bouton est pansé, deux fois par jour, avec des compresses imbibées d'une solution d'urotropine à 5 °/₀ suivant la méthode préconisée par F. G. Duckworth.

Rapidement, l'ulcération principale et les petites ulcérations secondaires satellites évoluent vers la guérison : l'ensemble de la plaque érythémateuse prend une teinte rose vive ; cratère, cupules et fissures se comblent par bourgeonnement. Le 2 mai, la cicatrisation paraissant presque complète, on cesse les pansements à l'urotropine pour y substituer des applications de dermatol en poudre. On assiste alors à une aggravation subite. Le cratère s'ouvre de nouveau ; la zone d'infiltration se creuse d'érosions, de dépressions multiples, serpigineuses, suintuantes et bientôt recouvertes de croûtes épaisses. Le 8 mai, après décapage, elle apparaît fissurée, ravinée, comme vermoulue. On trouve pour la dernière fois des *Leishmania* non rares dans l'exsu-

dat du cratère et au niveau d'une petite ulcération secondaire de la marge érythémateuse.

Du 8 mai au 1er juin les pansements à l'urotropine sont repris, avec le même résultat que précédemment. Guérison définitive le 15 juin, sept mois après la première constatation de la papule initiale. Il reste une cicatrice rose foncé, criblée de dépressions polymorphes, qui se pigmente rapidement et fortement par la suite. Aujourd'hui (décembre 1925) cette cicatrice indélébile mesure 35 × 55 millimètres. La pigmentation s'est beaucoup atténuée ; les dépressions présentent une teinte blanc-nacrée qui tranche avec le ton rouge de certaines saillies chéloïdiennes apparues peu à peu au voisinage du siège de l'ulcération principale et sur la partie inféro-externe de la zone d'infiltration, où elle revêtent la forme de deux cordons parallèles.

Pendant toute la durée de son évolution, la lésion ne s'est accompagnée d'aucune douleur spontanée ; elle était cependant très sensible au contact, surtout lorsque la chute de la croûte protectrice eut mis l'ulcération principale à nu. A aucun moment on n'a constaté de réaction ganglionnaire ni de lymphangite. Pas de signes fébriles. A trois reprises, en février, mars et avril 1922 et à trois semaines d'intervalle chaque fois, D. a été atteint de troubles généraux, caractérisés par des crises de tachycardie et de polyurie, surtout nocturnes et de la lassitude, dont l'origine n'a pu être exactement précisée, mais vraisemblablement attribuable au surmenage intellectuel et physique. D. se livrait en effet, à ce moment, à des travaux de laboratoire aussi absorbants que pénibles.

Des examens successifs du sang de D. ont montré des modifications de la formule leucocytaire toute pareilles à

celles que l'on observe dans les cas de boutons d'Orient naturels : mononucléose, avec prédominance tantôt des lymphocytes leucocytoïdes, tantôt des lympholeucocytes (grands mononucléaires et formes de transitions).

Cette excellente observation nous montre l'évolution complète et typique du bouton d'Orient. Toutefois on n'a pu révéler la présence de *Leptomonas*, ni dans le liquide de broyage restant ni dans le liquide infectant.

L'ensemencement fait sur le milieu NNN, avec le contenu du bouton que présentait D. où la présence de *Leishmania* a été reconnue microscopiquement, donne des résultats positifs. Cette culture donne des formes *Leptomonas* morphologiquement identiques à celles que donnent le bouton d'Orient naturel. Ces *Leptomonas* sont conservés depuis plusieurs années et ont subi près de cent repiquages.

L'inoculation à la souris par la voie péritonéale, avec des *Leptomonas* en culture NNN a produit l'infection générale avec tuméfaction testiculaire. Mais l'inoculation dans le testicule a reproduit une ulcération scrotale avec écoulement d'un pus épais de teinte rougeâtre et très riche en *Leishmania*.

Des essais de transmission de souris à souris par la voie testiculaire (intra-dermique avec un fragment) ont également donné un résultat positif. Avec le liquidé de broyage testiculaire d'une souris préalablement infectée avec la culture de *Leptomonas*, on a reproduit chez cinq chiens l'ulcération dermique

semblable à l'infection produite avec le contenu du bouton d'Orient d'origine naturelle et en évolution.

En 1924, parmi plusieurs phlébotomes capturés dans la nature par Adler et Theador, l'un contenait des *Leptomonas* dans son intestin moyen. Au printemps 1925, 220 *phlebotomus papatasi*, dont 174 femelles, récoltées à Jéricho (Palestine) 3, gorgées de sang, présentèrent un infection du tube digestif par des *Leptomonas* allongés avec long flagelle. Les parasites se trouvaient attachés en abondance à la surface postérieure de la valve œsophagienne.

La partie supérieure de l'intestin c'est-à-dire l'œsophage et la valve œsophagienne ont été disséqués ensemble, tandis que la partie située au-dessous de la valve œsophagienne était disséquée à part. La première a été examinée après fixation par l'alcool absolu et coloration au Giemsa. Le reste du liquide a été déposé sur la scarification faite à l'avant-bras chez un volontaire ayant séjourné dans des régions où le bouton d'Orient est endémique, mais n'ayant jamais contracté la maladie. Les deux points de scarifications sur l'avant-bras se sont transformés en bouton d'Orient typique, après trente-cinq jours d'incubation. L'examen microscopique de son contenu a révélé des *Leishmania*. Au printemps 1926, Adler et Theodor ont pu capturer 3,850 *Phlebotomus papatasi* et quelques *Phlebotomus minutus* ; ils ont constaté que 4 femelles de *P. papatasi* étaient infectées avec des *Leptomonas* dans l'estomac. Pour infecter les volontaires ils ont utilisé la partie

antérieure du tube digestif infecté. Le liquide de broyage de ces 4 phlébotomes a été déposé sur des scarifications de l'avant-bras de trois volontaires. Les deux premiers, ont présenté des papules qui renfermaient des *Leishmania* et ces papules se sont transformées plus tard en bouton d'Orient typique. Chez le troisième volontaire la production du bouton d'Orient était un peu anormale ; au point de scarification, s'est développé un nodule sous-cutané, non adhérent à la peau, qui contenait de nombreuses *Leishmania*.

La même année, Adler en Palestine et Parrot à Biskra ont pu réaliser l'infection expérimentale des phlébotomes. Le premier auteur a obtenu l'infection des phlébotomes en les nourrissant sur le bouton d'Orient en évolution ; tandis que le second auteur, pour des raisons diverses (rareté du bouton à l'époque où il se trouvait à Biskra, et possibilité de refus des porteurs de bouton à l'expérience) a imaginé d'infecter les phlébotomes en les nourrissant sur des souris préalablement infectées par injection intra-dermique de culture de *Leishmania* à la queue. Le bouton expérimental ainsi réalisé sur la queue de la souris, 37 % des phlébotomes se sont infectés en prenant leur repas sanguin sur les boutons en évolution.

Adler et Théodor ont obtenu 16 phlébotomes infectés sur 168, nourris sur le bouton d'Orient naturel en évolution. Avec le liquide de broyage de ces 16 phlébotomes infectés expérimentalement, ils

inoculèrent des volontaires, mais, n'obtinrent que des résultats négatifs.

En 1926, ces mêmes auteurs firent une série d'essais pour obtenir une infection de bouton d'Orient et déterminer à quel stade les *Seishmania, tropica* deviennent infectieux. Ils prennent des *Phlebotomus papatasi* infectés artificiellement et conservés au Laboratoire, 8, 15 et 21 jours après le repas infectieux. Les phlébotomes furent conservés aux températures de 19 à 23° C. Ces insectes ont été infectés sur une lésion produite artificiellement par inoculation de flagellés provenant d'un phlébotome naturellement contaminé.

Deux expériences seulement donnèrent des résultats positifs. Dans un cas, un phlébotome né le 8 septembre 1926 fût nourri le même jour et mourut le 16 septembre ; dans l'autre cas, un phlébotome né le 7 septembre fût nourri deux jours plus tard et mourut le 17 septembre. Dans le premier cas de nombreux flagellés se trouvaient dans le pharynx, l'œsophage et l'intestin moyen du phlébotome et dans le second cas les parasites étaient disséminés dans tout le tube digestif, depuis le pharynx jusqu'au rectum. Des inoculations du matériel provenant de ces phlébotomes furent exécutées sur les avant-bras de deux individus et, dans les deux cas, des papules renfermant des *Leishmania* apparurent le 14 octobre.

Discussion. — Il résulte de toutes ces expériences qu'elles soient faites avec des phlébotomes infectés

dans la nature ou avec des phlébotomes infectés artificiellement dans le laboratoire que le bouton d'Orient est transmis par ces insectes. Les phlébotomes s'infectent-ils dans la nature en se nourrissant sur le bouton d'Orient en évolution, ou s'infectent-ils sur des animaux réservoir de virus ? Dans quelques régions où le bouton d'Orient est endémique, les chiens sont souvent infectés de *Leishmania* et présentent le bouton typiqe ; certains réptiles comme *Tarentola mauritanica* sont également porteurs d'un virus morphologiquement identique. S'agit-il en réalité d'une infection naturelle des phlébotomes contractée sur ces animaux que l'on pourrait considérer comme des réservoirs de virus ?

Malgré ces hypothèses, il semble probable que l'homme est le seul réservoir de virus.

Au point de vue morphologique et surtout sérologique il n'existe pas de différence entre les *Leptomonas* d'origine naturelle et expérimentale. Adler et Theodor, ont fait les expériences comparatives suivantes : ils ont préparé un groupe de lapins qui recevaient 5 centimètres cubes répartis en 4 injections de culture faite avec des *Leishmania* provenant d'un bouton d'Orient expérimental, produit avec des *Leptomonas* de phlébotomes capturés dans la nature ; un autre groupe recevait de la même façon la culture de *Leptomas* ayant pour origine un bouton d'Orient naturel. En comparant leur deux cultures, soit en ajoutant les divers sérums immuns,

homologues ou hétérologues, soit en faisant agir les sérums sur des cultures déjà développées, ils ont constaté que les divers sérums se montraient agglutinants à des titres compris entre 100 et 500 et ils en ont conclu que les *Leptomonas* du *Phlebotomus papatasi* son identiques à *Leishmania tropica*.

Sans parler de la contagion directe du bouton d'Orient qui est parfaitement possible, ce sont sans doute les phlébotomes qui sont les agents vecteurs de la maladie, comme les expériences précédentes le montrent.

Toutefois deux points restent obscurs : comment les phlébotomes s'infectent-ils au contact d'individus porteurs de bouton d'Orient et par quel mécanisme infectent-ils les sujets sains. Les phlébotomes ne doivent pas rechercher toujours le bouton en évolution qui contient des *Leishmania* pour se nourrir ; ils piquent sans doute d'autre parties de l'organisme ; aussi le pourcentage très faible d'infection des phlébotomes dans la nature, suggère-t-il l'idée qu'à un moment donné des *Leishmania* passent dans la circulation générale du sujet porteur du bouton d'Orient et ce serait à ce moment que les phlébotomes contracteraient l'infection.

Quant au mécanisme de transmission de la maladie du phlébotome à l'homme dans la nature, il n'est pas encore élucidé d'une façon certaine.

En dehors de possibilité d'écrasement des phlébotomes par l'homme au moment de la piqûre, il est possible qu'à un moment donné de leur deuxième

repas, des phlébotomes, déjà infectés dans la nature régurgitent le sang aspiré et inoculent le sujet avec les *Leptomonas* qui se trouvent en abondance dans le pharynx, ou bien encore comme le pensent Adler et Théodor, les parasites qui se trouvent accolés sur le labium et l'hypopharynx seraient emportés par la circulation locale au moment de l'introduction de ces deux styles dans l'hypoderme.

CHAPITRE III

LEISHMANIOSE FORESTIÈRE AMÉRICAINE

Synonymie.— Bouton de Bahia ; ulcère de Bauru ; ferida brava ; bouba brasiliana ; buba ; bouba ; pian-bois ; forest-yaws ; espundia ; bubon de Velez ; ulcère de Torrealba ; uta ; ulcère des gommiers ; picada de Pito.

Historique. — La maladie à été signalée depuis longtemps par des médecins sud-américains qui l'ont plus ou moins bien décrite. La maladie parait exister au Pérou depuis les temps préhistoriques ; malgré une confusion avec d'autres affections cutanées ces ulcérations leishmaniennes étaient reproduites sur des jarres à eau qui datent de l'ancien Empire des Incas.

En 1909 Carini et U. Paranhos d'un côté, Lindenberg de l'autre, donnent une description clinique de la dermatose et signalent la présence d'un corps sphérique ressemblant au parasite de Wright, dans les frottis faits avec le produit provenant de l'ulcération cutanée. Un an plus tard, Pedroso et P. Dias da Silva réussissent à obtenir des cultures sur milieu à la gélose sanglante. Dans la même année,

Bueno de Miranda signale l'ulcération de la muqueuse nasale et de la langue. En 1911, G. Viana a observé chez un malade de l'état de Minas une *Leishmania* morphologiquement différente de *L. tropica*, à laquelle il donna le nom de *L. brasiliensis*. Enfin en 1913, le traitement préconisé par des injections intra-veineuses d'émétique par Viana, donnent des résultats favorables et met en évidence la nature leishmanienne de la maladie.

Etude clinique

Puisqu'il existe deux localisations différentes de cette leishmaniose sur la peau et sur la muqueuse, nous étudierons sommairement la maladie dans ces deux localisation.

Forme cutanée. — La période d'incubation varie de un à trois mois. L'ulcération siège ordinairement sur les parties découvertes du corps : sur la face, l'oreille, le nez, les jambes, les pieds, les bras, mais il n'est pas rare d'observer des lésions sur les endroits recouverts par les vêtements. Quoique qu'il en soit, la maladie débute par une ou plusieurs plaques érythémateuses et purigineuses.

Après deux ou trois jours on voit apparaître au centre de cette plaque érythémateuse un point pustuleux de petite dimension. Cette pustule en se vidant laisse échapper un liquide visqueux qui durcit et forme croûte protectrice. Cette secrétion est parfois très abondante avec un fond d'ulcération charnue

(buba lardacée humide), d'autres fois la sécrétion est nulle et la lésion est recouverte d'une croûte sèche. Après la formation de la croûte protectrice le prurit diminue d'intensité. Au début, l'ulcération, de petites dimensions, peut atteindre la grandeur d'une pièce de cinq francs et même plus. La forme de cette ulcération est en général ovalaire ou arrondie ; mais on observe aussi des formes plus ou moins irrégulières.

Les bords sont nettement tranchés, taillés à pic, parfois très saillants et de couleur violacée. On note un engorgement ganglionnaire au voisinage de la lésion. Les ganglions hypertrophiés sont douloureux au début, mais cette sensibilité disparaît graduellement ; toutefois ils ne reprennent pas leurs dimensions normales, malgré la diminution des phénomènes inflammatoires. Les symptômes généraux font parfois défaut ; quand ils existent, on peut les résumer ainsi : fièvre vespérale, douleurs articulaires, céphalalgie, courbatures. La guérison, sauf quand il y a des complications muqueuses, peut se produire en général après un ou deux ans d'évolution et laisse une cicatrice indélébile par un bord étoilé, le centre étant comme parcheminé et coloré. On peut observer des cicatrices déformantes, gênant parfois une fonction organique. Il n'est pas rare de voir la maladie évoluer sans ulcération ; il s'agit alors de variétés papulo-tuberculeuses, atrophiques et circinées.

Forme muqueuse. — C'est en réalité une compli-

cation de l'ulcération cutanée. D'après Migone l'ulcération de la muqueuse commence de huit à neuf mois après le début de l'ulcération cutanée. La muqueuse nasale, surtout droite, paraît être atteinte la première, du fait du grattage de l'ulcère cutané puis de l'introduction du doigt dans la narine droite. Quoi qu'il en soit la lésion de la muqueuse paraît être consécutive aux lésions cutanées. La lésion débute par un coryza, si elle siège sur la muqueuse nasale ; elle débute rarement dans la bouche. Une fois que la lésion est constituée, elle se propage dans le voisinage. La maladie dure plusieurs années. Escomel a observé, un malade atteint d'ulcération buccale et pharyngienne chez lequel la lésion initiale datait de trente-deux ans. La muqueuse est rouge, infiltrée, recouverte de croûtes jaunâtres. Une lésion siègeant dans le nez, peut perforer la cloison et gêner ainsi la respiration ; les lésions bucco-pharyngées peuvent rendre la déglutition difficile.

Dans les cas bénins le malade guérit en sept ou neuf mois, mais il n'est pas rare d'observer une évolution qui dure plusieurs années. Au Brésil, d'après Brumpt, Pedroso et R. de Silveira, la forme cutanée se complique d'accidents muqueux dans 10 à 20 % des cas.

Siège et nombre. — Les ulcérations sont peu nombreuses ; on en compte le plus souvent deux ou trois mais dans un cas de A. de Mata, le malade était porteur de 51 ulcérations.

D'après Brumpt et Pedroso l'ulcération siège dans

30 % des cas sur les jambes, et dans 11 % des cas sur la tête. L'immunité est conférée dans 80 ou 90 % des cas.

Les chiens peuvent présenter des ulcérations. Brumpt et Pedroso, ont observé, au Brésil cinq chiens porteurs d'ulcérations, mais à l'examen microscopique, ils n'ont pas constaté de *Leishmania*.

Répartition géographique. — Cette leishmaniose existe au Brésil et au Pérou, où se trouvent les principales zones endémiques, ainsi qu'au Paraguay, en Uruguay, dans les Guyanes, au Mexique, au Canal de Panama.

Agent pathogène.

Leishmania brasiliensis Viana 1911. — L'agent pathogène est morphologiquement identique à *Leishmania tropica* et les formes culturales ne présentent pas de caractères particuliers ; toutefois les réactions biologiques sont différentes : H. Noguchi, a obtenu des sérums immuns de lapine avec *L. tropica* et *L. brasiliensis* ; le sérum *anti-brasiliensis* agglutine la culture *brasiliensis*, mais n'agglutinait pas celle de *L. tropica*. De ce caractère biologique, on peut déduire que *L. brasiliensis* a peut-être une même origine que *L. tropica*, mais a subi une adaptation particulière dans une région différente.

Le parasite est inoculable aux animaux de laboratoire avec le produit de l'ulcération. Wenyon a inoculé dans la peau d'un chien le virus pris directe-

ment sur l'homme ; mais un autre chien inoculé dans la veine ne s'est pas infecté. Le même auteur a obtenu deux nodules leishmaniens sous-cutanés en inoculant un chat avec *Leishmania brasiliensis*. Les inoculations aux lapins et aux souris n'ont donné aucun résultat.

L'évolution du parasite dans le tube digestif des phlébotomes se produit probablement de la même façon que chez le *Phlebotomus papatasi*, mais jusqu'à présent aucun travail n'est venu confirmer cette hypothèse.

Epidémiologie. — Deux faits épidémiologiques attirent particulièrement l'attention : 1° la production de la lésion sur une partie découverte de l'organisme. 2° L'état endémique de la maladie dans certains points de la forêt tropicale de l'Amérique du Sud.

Dans les régions où la leishmaniose forestière est endémique l'idée s'est répandue que la maladie apparaîtrait après la piqûre d'un insecte. En effet, on voit la maladie chez des ouvriers ou des paysans qui travaillent au voisinage de la forêt, pour la récolte du maté,ou dans les terrains de déboisements. Après le déboisement d'un endroit où la leishmaniose était endémique, on constate la disparition de la maladie. Ce sont surtout ces endroits ombragés et forestiers qui entretiennent les phlébotomes vecteurs de cette leishmaniose.

Brumpt et Pedroso, au cours des recherches épidémiologiques faites Sao-Paulo, passent en revue

différents arthropodes piqueurs (argasinés, ixodinés, hémiptères, nématocères) et ils concluent que certains d'entre eux doivent être les vecteurs de la maladie.

Après les expériences de l'Institut Pasteur d'Alger, dont nous avons parlé à propos du bouton d'Orient, Aragao s'est proposé de répéter l'expérience avec les phlébotomes du Brésil. En 1922, un foyer épidémique de leishmaniose cutanéo muqueuse s'étant constitué dans la ville de Rio-de-Janeiro, dans un endroit humide et ombragé, l'auteur a capturé plusieurs *Phlebotomus intermedius* et a procédé à des expériences sur des chiens avec des émulsions de phlébotomes dans l'eau physiologique.

Une fois, dans l'émulsion de deux *Phlebotomus intermedius*, l'auteur a constaté les formes *Leptomonas*, mais l'inoculation de cette émulsion à un chien n'a pas donné de résultat, car le chien est mort peu de temps après l'inoculation. Avec l'émulsion d'un autre lot de cinq *Phlebotomus intermedius* qui avaient piqué trois jours auparavant un malade porteur de lésions leishmaniennes, le même auteur inocule, sous la peau du nez, un jeune chien. Trois mois plus tard il se produisit un nodule au point d'inoculation. Les frottis faits avec le contenu de cette lésion nasale a montré des parasites caractéristiques de leishmaniose américaine.

Nous pouvons ajouter ici, qu'il est indispensable pour mettre en évidence le rôle des phlébotomes dans la transmission de la leishmaniose forestière

américaine de répéter l'expérience ci-dessus indiquée, avec des phlébotomes nés au laboratoire et infectés préalablement sur des sujets porteurs d'ulcération. Un deuxième point reste à élucider. La maladie étant contractée dans les régions forestières et disparaissant complètement après déboisement, le parasite est-il l'hôte naturel des phlébotomes et l'homme contracte-t-il accidentellement la maladie, ou existe-t-il un réservoir de virus où les phlébotomes puiseraient le virus et joueraient ensuite le rôle d'agents vecteurs.

CHAPITRE IV

KALA-AZAR

Synonymie. — Kala-Azar (maladie noire ou maladie mortelle). Maladie de Sahib. Fièvre dum-dum.

Historique. — La maladie existait probablement depuis longtemps aux Indes. Rœser, en 1835, et Septzia, en 1880, ont identifié cliniquement la maladie.

En 1882, Mc. Naught attira l'attention dans son rapport sanitaire sur cette affection. Depuis cette époque plusieurs publications relatives au kala-azar ont paru ; certains auteurs ont incriminé comme agent pathogène, l'ankylostome, d'autres ont considéré la maladie comme une forme particulière de paludisme. C'est en mai 1903, que W. B. Leishman, décrivit un parasite trouvé dans un frottis de rate provenant d'un soldat réformé de fièvre dum-dum et mort dans un hôpital à Londres.

En juillet de la même année, Donovan à Madras, trouvait le même parasite dans des frottis de rate chez trois individus morts de kala-azar et chez un individu également atteint de kala-azar mais vivant ; mais chez ce dernier le frottis a été obtenu par ponction de la rate.

En 1904 Laveran trouve le parasite décrit par Leishman, dans un frottis de rate provenant d'un enfant mort en Tunisie.

Étude clinique.

Période d'incubation. — Elle est très difficile à évaluer car on ne connaît pas exactement le moment, ni le mode de l'infection. Toutefois l'incubation semble durer de quelques semaines à quelques mois.

Periode de début. — La maladie débute cliniquement par une grande faiblesse, accompagnée d'une fièvre rémittente, irrégulière, ne se laissant pas influencer par la quinine. Cette période dure quelques semaines.

Période d'état. — La période d'état est caractérisée par une anémie profonde, qui augmente d'intensité de jour en jour, surtout chez les enfants. Alors les malades ont un teint blanc, cireux chez les Européens, ils présentent une pigmentation de la peau chez les Asiatiques.

La fièvre est irrégulière, rémittente ou continue ; bientôt on constate une splénomégalie accentuée accompagnée d'hypertrophie du foie.

Le malade continue à maigrir et cela fait un contraste avec l'énorme volume de l'abdomen.

L'anémie est caractérisée par une diminution des globules rouges tombant de 5 millions à 2 millions et parfois moins ; le rapport hémoglobinurique diminue.

L'anémie est caractériées par de la leucopénie ; il n'est pas rare d'observer 800 à 1.000 leucocytes dans 1 milimmètre cube de sang. La leucopénie est caractérisée par une diminution des polynucléaires, dont la proportion tombe à 50, 30, 23 et même moins. D'après Machie, sur 24 malades examinés aux Indes, la formule leucocytaire moyenne est la suivante :

Polynucléaires	30,7 %
Petits mononucléaires.	60 %
Grands mononucléaires. . . .	7,5 %
Eosinophiles.	1,8 %

Dans le kala-azar, on constate des ulcérations intestinales et cutanées accompagnées d'hémorragies.

Les Leishmania se trouvent dans les leucocytes du sang périphérique, c'est ce qui rend facile la recherche du parasite dans une goutte épaisse. Après plusieurs mois et même plusieurs années, les malades meurent dans une cachexie profonde.

Agent pathogène.

Leishmania donovani (Laveran et Mesnil, 1903).

Synonymie. — *Piroplasma donovani* Laveran et et Mesnil, 1903 ; *Leishmania donovani* ; Ross, 1903, *L. donovani* var. *Archibaldi*, Castellani et Chalmers, 1919.

Description. — Camme nous l'avons dit précédemment, ce parasite a été découvert presque simultanément en 1903 par Leishman et Donovan. Il est

morphologiquement identique au parasite du bouton d'Orient.

On le rencontre dans les cellules mononucléaires, les cellules endothéliales, rarement dans les polynucléaires.

Les parasites habitent dans tous les points de l'organisme ; ils sont très abondants dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques de la rate et du foie, de la moelle osseuse, etc.

Culture. — Rogers, en 1904, a vu la transformation du *Leishmania donovani* en flagellé dans une solution de citrate de soude. C'est en 1908 que Ch. Nicolle a réussi à cultiver ce parasite sur le milieu à la gélose sanglante de Besançon et Griffon, légèrement modifié par lui. Les formes culturales, de *Leishmania donovani* sont identiques à celles de *L. tropica*.

Evolution dans le tube digestif des phlébotomes. — *Leishmania donovani* évolue d'une façon à peu près identique à *L. tropica* dans le tube digestif des phlébotomes, particulièrement chez les *Phlebotomus argentipes*.

En 1921, Knowles, Napier et Smith, ont pu infecter des phlébotomes nés au laboratoire en les nourrissant sur des sujets atteints de kala-azar.

Le cycle évolutif de *L. donovani* chez le *Phlebotomus argentipes*, d'après Shortt, Barraud et Craighead, se passe ainsi : au bout de vingt-quatre heures on a des formes sphériques de 5 μ de diamètre, non flagellées ; vers la quarante-huitième heure, on voit apparaître les formes flagellées caractérisées par un

corps allongé, qui deviennent aciculées. Au troisième et au quatrième jour on observe des formes variées plus ou moins trapues, avec des flagelles plus ou moins volumineux. Le deuxième repas sanguin paraît détruire les *Leptomonas* qui sont en évolution dans le tube digestif du phlébotome, mais d'après ces auteurs, on peut observer du cinquième au huitième jour, des formes avec des flagelles moins épais, et des formes disposées en rosace dans l'intestin moyen.

A la fin de cette période l'infection est massive dans l'intestin moyen et le pharynx. Quelques individus isolés remontent vers la cavité buccale et dans quelques cas l'envahissent d'une façon intense.

Répartition géographique. — Le foyer principal du kala-azar se trouve au Bengale et en Assam. Au Bengale, Knowles estime que 5 % des habitants sont atteints de kala-azar.

Les vallées du Brahùapoutra et le bassin inférieur du Gange sont très infectés. En Chine, le foyer se trouve dans la partie orientale jusqu'en Mandchourie. Le bassin inférieur du fleuve jaune est très infecté.

La maladie existe également dans le Turkestan et au Caucase.

Mode de propagation et expérimentation.

Aux Indes, où la maladie a un caractère endémique et présente des poussées épidémiques de temps à autres, le mode de propagation est jusqu'à

présent inconnu. Avant la découverte de l'agent pathogène par Leishman et Donovan, Ross, en 1899, avait émis l'idée que la maladie était contagieuse et que les individus atteints de kala-azar étaient capables de contaminer les sujets sains. En effet, la maladie est propagée dans un village indemne de toute contamination par l'arrivée d'un individu porteur de germe. Les exemples cités par Patton (1907) nous montrent que la maladie est familiale ; il n'est pas rare de constater la maladie dans toute une famille, d'où l'idée, dans certains endroits de l'Inde, de refuser de se marier avec des personnes atteintes de kala-azar.

La maladie présente un autre caractère endémique : dans un territoire contaminé plus ou moins étendu, il y a des villages ou des villes qui sont indemnes de la maladie. On constate même à quelques centaines de mètres d'un foyer endémique un village parfaitement sain.

Après la découverte du parasite, prenant en considération ces faits épidémiologiques, les auteurs se sont mis à la recherche du mode de contamination, Rogers, en 1905, incrimine la punaise, en raison de son chimisme gastrique, favorable au développement des *Leishmania*.

Patton, en 1912, obtient une infection de tube digestif des punaises (*Cimex macrocephalus*), en les nourrissant sur des individus atteints de kala-azar ; mais les essais d'inoculation avec des *Leptomonas*

des punaises aux animaux de laboratoire restent négatifs.

En 1924, Shortt et S. Waminath, obtiennent l'infection d'une souris en lui inoculant le contenu intestinal d'une punaise, préalablement nourrie sur un individu atteint de kala azar.

On a incriminé tour à tour les *Cullicidæ* (culex et anophèle), le poux et les puces. Mais ces expériences diverses n'ont abouti à aucun résultat positif. Enfin les phlébotomes dont la répartition coïncide avec le foyer de kala-azar ont été accusés par Mackie ; nous y reviendrons dans un instant.

La maladie est inoculable aux animaux de laboratoire.

Donovan avait réussi en 1912 à infecter un chien avec le sang splénique d'un sujet qui se trouvait à la période terminale de la maladie. Plus tard, le même auteur, avec Patton, a obtenu quatre infections sur cinq chiens inoculés. Laveran, la même année, a obtenu des infections de jeunes chiens, en les inoculant avec des cultures de *L. donovani*, dans les veines et dans le foie ; après la mort de ces animaux, il a constaté de nombreuses *Leishmania* dans la moelle osseuse.

L'inoculation de *L. donovani* a donné chez les singes tantôt une infection généralisée, tantôt une infection locale.

Deux *Macacus sinicus* ont été inoculés par Row, sous la peau, l'un avec le produit splénique provenant de l'homme, l'autre avec la culture de *L. dono-*

vani. Chez le premier, au bout de trois mois et demi à cinq mois, on a vu apparaître trois nodules, tandis que chez le second, après cinq mois, deux nodules apparurent sur le front, au point d'inoculation. L'examen a montré la présence de *Leishmania*.

Les souris inoculées dans le péritoine par Row 1913, et les rats inoculés par Patton en 1913, se sont montrés réceptifs à l'infection.

Le chat, le chien et le porc se sont montrés réfractaires à l'inoculation. Aux Indes, les chiens ne sont jamais infectés dans la nature, contrairement aux chiens du Turkestan ; dans cette dernière localité, il n'est pas rare de rencontrer de 2,5 à 40,8 % de chiens infectés suivant la localité.

L'idée de contamination par la voie digestive, n'est pas vraisemblable, car les animaux (singes, chiens, oiseaux), nourris avec le foie et la rate d'individus morts de kala-azar ou avec les matières fécales d'individus atteints de kala-azar, n'ont pas présenté l'infection leishmanienne, la contamination par cette voie naturelle reste à démontrer.

Christophers a obtenu, en 1925, chez un singe sur cinq, une infection leishmanienne, en injectant avec une seringue le produit splénique contenant des *Leishmania* dans le jujenum.

Bien qu'on n'ait eu jusqu'alors que des présomptions, les faits épidémiologiques montraient le rôle possible de phlébotomes.

Mackie, en 1913, a récolté à Assam de juin à novembre, 203 *Phlebotomus minutus*. Ces phlébotomes

ont été capturés principalement dans les salles d'un hôpital, où se trouvaient des malades atteints de kala-azar ; il a disséqué ces phlébotomes par groupe de 2 à 6 dans la même goutte d'eau salée et, sur 30 de ces groupes, 14 ont montré des flagellés. L'auteur a capturé des phlébotomes pendant la saison froide (février-mars) et il a constaté que 10 % de femelles étaient infectées par des *Leptomonas*.

En octobre 1914, Mackie capture 29 phlébotomes dans des écuries et, parmi ceux-ci, un certain nombre contenait du sang de mammifère ; sur 29 phlébotomes disséqués, 8 contenaient des formes *Leptomonas* dans le tube digestif, mais un contenait des parasites qui ne semblaient pas avoir de relation avec les formes flagellées de *L. donovani* ; il a décrit ce parasite sous le nom d'*Herpetomonas papatasi*.

Les recherches ont été poursuivies dans le but de déterminer quelles espèces de phlébotomes étaient susceptibles d'être contaminées dans une proportion maxima, parmi plusieurs espèces de phlébotomes (*P. minutus* var. *niger*, *P. squamipleuris*) Les *Phlebotomus argentipes* s'infectent dans une proportion très élevée. En même temps, d'après Sinton, cette espèce a la même distribution géographique que le kala-azar indien.

En 1924, Knowles, Napier et Smith, ont expérimenté avec des *Phlebtomus argentipes* nés au laboratoire, auxquels on a fait piquer des individus atteints de kala-azar.

Dix expériences sur onze ont donné des résultats positifs ; trois à cinq jours après la piqûre, les phlébotomes disséqués présentaient dans leurs intestins antérieur et moyen des *Leptomonas*. Près de la moitié des insectes femelles se sont infectés, et même six fois l'infection était intense.

Les témoins, recueillis soit dans la nature aux endroits où le kala-azar n'existe pas, ou les phlébotomes nés au laboratoire, et nourris sur des malades divers n'ont jamais montré de *Leptomonas*.

Christophers et ses collaborateurs ont vérifié les faits énoncés par Knowles et ses collaborateurs : ils ont constaté que cinq femelles de phlébotomes sur 17 se sont montrées infectées après la piqûre de malades atteints de kala-azar et ils ont conclu que le tube digestif des phlébotomes se comporte comme un milieu de culture. Après ces constatations Christophers et ses collaborateurs ont étudié à fond l'infection des phlébotomes ; ils ont constaté que l'insecte peut s'infecter non seulement dans l'intestin antérieur, mais dans le pharynx et dans la cavité bucale.

Une fois le rôle infectieux établi, les auteurs ont tenté de transmettre la maladie aux animaux de laboratoire par l'intermédiaire de phlébotomes.

Shortt, Barraud et Craighead ont cherché à infecter des souris blanches avec le contenu intestinal de phlébotomes nourris non seulement une, mais plusieurs fois sur des malades ayant le kala-azar ; sur 33 souris ayant reçu une à trois inoculations

dans le péritoine, une seule souris s'est infectée avec le contenu intestinal de trois *Phlebotomus argentipes*.

Young, Snaryly, Brown, en 1923, ont obtenu une infection du hamster (*Cricetus griseus*) en partant de cas humains chinois ; dans plus de la moitié des cas, ils ont injecté dans le péritoine des émulsions de rate ou de foie et ils ont constaté, trois jours plus tard, dans les frottis faits avec le sang splénique, des *Leishmania* et, du quatrième jour, de nombreuses *Leishmania* dans la moelle osseuse et dans le foie. Young avec Hertig ont obtenu une infection de phlébotomes en les nourrissant sur des hamsters : sur 34 femelles de *Phlebotomus major* var. *Chinensis* ayant piqués les hamster (*C. triton*) infestés, 29 se sont montrées infectées par des flagellés, surtout dans l'œsophage et dans l'intestin moyen ; sur 2 femelles de la même espèce nourries avec le sang de malades humains aucune ne s'est infectée.

Le hamster, d'après les constatations expérimentales, se montre donc favorable à l'infection leishmanienne. Shortt, Barraud et Craighead ont voulu transmettre la maladie par piqûre aux hamsters. 203 animaux de laboratoire divers ont été piqués 822 fois par 691 phlébotomes dont 152, à un examen ultérieur, se sont révélés infectés ; avec ces 152 individus, 182 piqûres ont pu être réalisées. Des 20 hamsters en expérience, 17 ont été piqués par un nombre qui a varié de trois à quinze phlébo-

tomes, malgré ces conditions, aucune infection n'a été obtenue.

En 1927, Young et Hertig procédèrent aux expériences suivantes :

168 femelles de *Phlebotomus sergenti* ont été infectées sur un malade atteint de kala-azar et 662 sur des hamsters préalablement infectés avec *Leishmania donovani*. L'injection d'émulsions de ces phlébotomes dans le péritoine d'hamsters indemnes n'a donné aucun résultat.

391 femelles de *P. argentipes* ont été infectées, d'autre part au moyen de cultures de *L. donavani* ; l'émulsion de 33 de ces phlébotomes injectée dans le péritoine des hamsters indemnes a contaminé 9 de ces animaux sur 18.

15 femelles de *Phlebotomus major* var. *chinensis* ont été infectées sur des malades atteints de kala-azar, 400 sur des hamsters préalablement infectés et 168 sur des cultures de *L. donavani*. Avec des lots de phlébotomes infectés par ces trois modes, ils parvinrent à contaminer des hamsters sains par injection intrapéritonéale d'émulsion de ces phlébotomes. Les hamsters ont été sacrifiés au bout de quatre-vingt-dix jours ; 32 de ces animaux sur 136 se sont montrés infectés.

Kala-azar infantile.

Ch. Nicolle a décrit en 1908 sous le nom de *Leishmania infantum* un organisme très voisin du

précédent, déterminant une affection répandue sur tout le pourtour du bassin méditerranéen, qui s'observe chez l'enfant, parfois chez l'adulte.

Nous ne nous étendrons point sur cette affection, encore appelée kala-azar méditerranéen et splénomégalie infantile, car, jusqu'à présent, le rôle des phlébotomes dans sa transmission n'a pas été étudié. Toutefois il est très probable que les phlébotomes jouent encore ici le rôle d'agents vecteurs.

CONCLUSIONS

1° Les phlébotomes ont acquis, au cours de ces dernières années, une importance considérable en pathologie humaine. Un grand nombre de travaux récents ont en effet établi leur rôle dans la transmission des leishmanioses cutanées et viscérales.

2° En ce qui concerne le bouton d'Orient, les expériences réalisées jusqu'ici montrent :

a) Que des *Phlebotomus papatasi* infectés, recueillis dans la nature, peuvent transmettre à l'homme cette leishmaniose.

b) Que des phlébotomes indemnes, nourris au niveau d'une lésion cutanée, ingèrent des *Leishmania* qui se transforment dans leur tube digestif en *Leptomonas* capables de contaminer l'homme.

d) Un point reste obscur, c'est la manière dont le phlébotome s'infecte naturellement. Peut-être puise-t-il les *Leishmania* sur la lésion même, ou bien encore recueille-t-il dans le sang périphérique les parasites qui s'y rencontreraient durant une phase de la maladie, comme cela à lieu dans le

kala-azar ? De nouvelles recherches confirmeront ou infirmeront cette hypothèse.

e) Le mécanisme de l'inoculation de l'agent pathogène n'est pas non plus établi d'une manière précise.

3° En ce qui concerne la leishmaniose forestière américaine, nous savons simplement que le parasite a pu être transmis une fois expérimentalement au chien, par l'intermédiaire de *Phlebotomus intermedius* recueilli dans la nature et infecté sur un malade quelques jours plus tôt.

4° Quant au kala-azar, les faits expérimentaux nous montrent :

a) Que le *Phlebotomus argentipes* peut s'infecter en piquant les malades, ce qui explique facilement étant donné que le parasite se trouve d'une façon presque constante dans les leucocytes du sang périphérique.

b) Que l'évolution des *Leismania* se poursuit chez cet insecte de même que chez le *Phlebotomus major* var. *chinensis* et chez une variété du *Phlebotomus sergenti* en Chine.

c) Que la maladie a été transmise à divers animaux par inoculation intra-péritonéale de cultures de *Leishmania donovani*.

d) Que des phlébotomes infectes soit sur des malades, soit sur des hamsters contaminés, soit sur des cultures, peuvent transmettre la maladie à des hamsters sains par injection intrapéritonéale d'émulsions de ces phlébotomes.

5° Il est vraisemblable d'admettre que le *Leishmania infantum* se comporte de la même manière que le précédent et que certains phlébotomes jouent aussi un rôle dans sa transmission.

Vu : le Président de la thèse,
E. BRUMPT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Acton (H.W.). — A Study of the distribution of Bagdad boils on the hody made With a View to discover the transmitting agent. *Indian Jl Med. Ree.*, t. VI, janv. 1919, pp. 262-274.

Adler (S.) et Theodor (O.). — A Sporozoon of Plebotomus papatasii. *Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XIX, 30 sept. 1925, pp. 309-313, 12 fig.

— The Experimental Transmission of Cutaneous Leishmaniasis to Man from Phlebotomus papatisii. *Ann. Trop. Med.a. Parasit.*, t. XIX, f. 3, 30 sept. 1925, pp. 365-371. (Inst. Microbiol. Jérusalem)

— The mouth parts, alimentary-tract, and salivary apparatus of the female in *phlebotomus papatasii*. *Ann. Trop. Med. a. Parasit*, t. XX, nº 1, 1926, pp. 109-142.

— Further Observations on the Transmission of Cutaneous Leishmaniasis to Man from Plebotomus papatasii. *Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XX, juin 1926, pp. 175-194, 3 pl.

— The transmission of Cutaneous Leishmaniasis to Man from Artificially Infectual Phlebotomus Papatasii. (Corres. pondance). *Nature*, 1920, nov. 13, vol. 118, nº 2476, p. 692.

— The identity of leishmania tropica Wright, 1903, and

Herpetomonas papatasii Adler 1925. *Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XX, f. 4, déc. 1926, pp. 355-365, 2 pl.

Adler (S.). —A note on the Histopathology of a Case of Experimental Cutaneous leishmaniosis. *Ann. Trop. Med.a. Parasit.*, t XX, f. 4, déc. 1926, pp. 407-410, 1 pl.

Adler (S.) et Theodor (O.). — The Behaviour of Cultures, of Leishmania tropica, L. Impante, and L. Brazilieuse im the Sandfly, phlebotomus papatasii. *Nature*, CXIX, n° 2984, pp. 48-49. London, 8 the Jannuay, 1927.

— The Transmission of Leishmania Tropica from Artificially infected Sandflies to man. *Ann. Trop. Med. a. Parasit.*, t. XXI, n° 2, juin 1927.

Aragao (Henrique de Beaurepaire).— Transmissao da Leishmaniniose no Brazil, pelo phlebotomus intermedicus. *Brazil-Medico*, 18 mars 1922, pp. 1929-1930, 1 fig.

Astros (D.), Giraud (P.) et Raybaud (J.). — Quatre cas autochtones de Kala-azar infantil observés à Marseille. *Bull. Acad. Méd.*, 31 juill. 1923, pp. 114-118.

Atkins (R. R. G.). —Some observations on oriental sore. *Jl Roy. Army Med. Corps*, t. XIV, n°3, mars 1925, pp. 213-214.

Avari (C. R.) et Mackie (F. P.). — Canine leishmaniasasis in Bombey. *Indian Med. Gaz.*, déc. 1924, p. 604, 1 fig.

Barraud (P. J.). — Report Upon a sandfly survey of Madras town. *Indian Jl Med. Res.*, mem. n° 4, fév. 1926, pp. 207-218.

Blanc (G) et Cominopetros (J.). — Enquête sur le bouton d'Orient en Crête. Réflexion qu'elle suggère sur l'étiologie et le mode de dispersion de cette maladie. *Ann. Inst. Pasteur.*, t. 35, pp. 151-166.

Banchard (R.). — Quelques mots sur les phlébotomes. *Archi. de parasit.*, t. XIII, 1908-1909, p. 303.

— *Les moustiques. Histoire naturelle et médicale.* Paris, 1905. De Rudeval, édit.

Bonne (C.).— La leishmaniose cutanée dans la Guyane Hollandaise. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVII, 1924, pp. 293-295.

Brumpt (E.) et Pedroro. — Recherches épidémiologiques sur la leislmaniose forestière américaine dans l'état de Sao Paulo (Brésil), *Annals paulistas de med. e cir.*, I, I, nov. 1913.

Brumpt (E.). — *Précis de parasitologie*, 4e éd. Paris, 1927, Masson et Cie.

Buxton (P.A.).— Canine leishmaniosis not found in Jerusalem. *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. a. Hyg.*, t. XVII, n° 3, juin 1923, p. 212.

Cesari. — La leishmaniose canine en France. *Rec. Méd. Vét.*, 1925, vol. 101, pp. 177-179.

Christophers (S.R.). — Recherches sur le kala-azar dans l'Inde Britannique. *Bull. Office Intern. d'Hyg. Pub.*, vol. 18, mars 1926, pp. 271-272.

Christophers (S. R.), Barraud (P. J.). — Culicoides and kala-azar in assam. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, juill. 1925, pp. 175-176.

Christophers (S.R.),Shortt (H.E.) et Barraud (P. J.). — The development of the parasite of Indian kala-azar in the Sandfly phlebotomus argentipes Annandale and Brunetti. *Indian Jl Med. Res.*, t. XII, f. 3, janv. 1925, pp. 605-607.

— Further observations on the feeding of sandflies, phlébotomus argentipes,on cases of indian kala-azar. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, juil. 1925, pp. 159-165.

— Technique employed in breeding phlebotomus argentipes in Assm. *Indian Jl Med. Res.* Mem. n° 4, fév. 1926, pp. 173-175.

— Development of the parasite of indian kala-azar in the sandlfy phlebotomus argentipes : Re-fed Flies and further results of the feeding of sandflies on kala-azar cases, *Indian Jl Med. Res.*, mem. nº 4, 1926, pp. 141-145.

— The morphology and Life cycle of the Parasite of Indian kala-azar in culture. *Indian Jl Med. Res.*, mem. nº 4, 1926, pp. 19-54, 7 pl. et fig. in texte.

— Temperature in Relation to culture of Herpetomonas donovani on NNN medium. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, juill. 1925, pp. 167-171.

— The Anatomy of the sandfly phlebotomus. *Indian Jl Med. Res.*, mem. nº 4, 1926, pp. 176-204, 10 pl.

— The feeding of larvae of phlebotomus argentipes Ann. And Brunetti on culture of Leishmania donovani. *Indian Jl Med. Res.*, mem. nº 4, 1926, pp. 155-156.

— Development of the parasite of Indian kala-azar in the sandfly phlebotomus argentipes ; controls. *Indian Jl Med. Res.*, mem. nº 4, 1925, pp. 135-139.

DANEL (M.L.). — Boutons d'orient multiples. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVII, juill. 1924, p. 562.

DEKESTER (M.) et MELNOTTE (P.). — Premier cas de leishmaniose cutanée observé chez un indigène au Maroc en dehors des zones sahariennes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1924, pp. 565-568, 1 fig.

FOLEY (H.) et LEDUC. — Phlébotomes dans le sud oranais. Accidents simplement locaux dus à leurs piqûres. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. V, juill. 1912, p. 511.

FRANÇA (CARLOS). — Observations sur le genre phlébotomus. Phlébotomes de nouveau monde, *Bull. Soc. Portugaise Sci. Nat.*, t. XII, 17 nov. 1920.

— Quelques considérations sur le Leishmania, *Mém. et*

études mus. zool. Univ. Coimbro, sér. II, nº 2, 1926, 7 pl., 4 fig.

França (Carlos) et Parrot (L.). — Introduction à l'étude systématique des diptères du genre phlebotomus. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XIII, 1920, p. 695-708.

— Essai de classification des phlébotomes. *Arch. Inst. Pasteur Afri. Nord.*, nº 3, sept. 1921, p. 279-284.

Greig (E. D. W.), Christophers (S. R.). — Infection of a Monkey (Macacus rhesus) with the parasite of indian kala-azar following the introduction of infective matérial into the lumen of the Small intestine. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, juill. 1925, p. 151-157.

Hindle (Edward) et Patton (W. S.). — Raports from the Royal Society's Kala-azar commission in China, nº 1. Serological studies on Chinese kal-azar. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. C, nº 704, oct. 1926.

— Reports from the Royal Society's Kala-azar Comission in China, nº 2. Experiments Bearing on the Succeptibility of the Striped Hamster (Cricetulus griseus) to Leishmania of Chinese kala-azar. *Proc. Roy. Soc. B.*, t. C, nº 4, oct. 1926, p. 374-379.

Joyeux (Ch.). — *Précis de médecine coloniale.* Paris, 1927. Masson et Cie, éditeur.

Kligler (I. J.). — Oriental sore in Palestin, with a report of a new endemic focus. *Transact. of the Roy. Soc. of Trop. Med. and. hyg.*, t. XVII, nº 5, 1923, p. 334-336.

— On the Cultivation and Biological characters of leishmania tropica. *Amer. Jl of Trop. Med.*, t. IV, janv. 1924, p. 69-75.

— The cultural and serological Relationship of Leishmania. *Trans. R. Soc. Med. a Hyg.*, t. XIX, nos 5-6, janv. 1926, p. 330-335.

KNOWLES (R.), NAPIER (L. E.) et DAS GUPTA (B. M.). — The kala-azar transmission Problem. *Indian Med. Gaz.*, t. VIII, n° 7, pp. 321-341, 5 planches.

— On a Herpetomonas foud in the gut of the Sandfly, Phlebotomus argentipes, fed on Kala-azar patients. *Indian Med. Gaz*, déc. 1924, pp. 593-597.

LAROUSSE (F.). — *Etude systématique et médicale des phlébotomes*. Thèse de Paris, 1921.

LAVERAN. — *Les leishmanioses Kala-azar, bouton d'Orient, leishmaniose américaine*, Masson et Cie, Paris, 1917.

LLAMBIAS (J.) et MOSTO (D.). — Etude histo-pathologique de la leishmaniose cutanée américaine. *Soc. Argent. Biol.*, avril-mai 1926.

LLOYD (R. B.), NAPIER (L. E.) et SMITH (R. O. A.). — The « blood meal » of « phlebotomus argentipes » identified by precipitin antisera. *Indian Jl of Med. Res.*, t. XII, avril 1925, pp. 811-816.

MACKIE (F. P.). — A Flagellate infection of Sand-Flies. *Indian, Jl Med. Res.*, t. 2, 1914, p. 377-379.

— The problem of kala-azar. *Indian Med. Gaz.*, 1922, sept., n° 1, pp. 326-331, 1 planche.

MAGGIORE (S.). — Contributo allo studio etiopatogenetico delle infezioni leishmenia. *Pediatria*, t. XXXIII, n°,4 fév. 1925, p. 169.

MARZINOWSKY (E. I.) et SCHUQENKO. (AWA). — Oriental sore and immunity against it. *Trans. Roy Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, t. XVIII, n°s 1 et 2, 1924, pp. 67-69.

MELINEY (H. E.). — The Histopathology of kala-azar in the Hamster, Monkey, and. Man. *Amer Jl of Path.*, t. I, f. I, janv. 1925, pp. 147-168, pl. 6.

— The Histopothology of Kala-Azar in the Hamster, Monskey, and Man. *Amer. Journ. op. Path.*, t. I, p. 1, jan-

vier 1925, pp. 147-168, 6 pl. Voir aussi *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XVIII, 1925, p. 366.

Monténégro (J.). — The inoculability of leishmania. *Amer Jl of Trop. Med.*, mai 1925, t. IV, n° 3, pp. 331-340.

Napier (L. E.) et Smith (R. O. A.). — A study on the bionomics of (phlebotomus argentipes), with special reference to the conditions in Calcutta. *Indian Jl Med. Res.*, Mem n° 4, fév. 1926, pp. 161-172.

— Further observations, on the Feeding of Sandflies, Phlebotomus argentipes, on Cases of kala-azar in Calcutta. *Indian Jl Med. Res.*, Mem. n° 4, 1926, pp. 147-153.

— The development of leishmania donovani in the gut of the sandfly phlebotomus papatasii. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIV, p. 3, janv. 1927, pp. 713-716.

Neveu-Lemaire (M.).— Observation clinique de boutons d'Orient multiples. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVIII, janv. 1925, p. 44.

Nicolle (Ch.). — La question du réservoir du virus du bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. 15, 1920, p. 511-515.

— Culture de parasite du bouton d'Orient. *C. R. Acad. Sci.*, t. CXL, 13 avril 1908, p. 842.

Nicolle (Charles) et Anderson (Charles). — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du kala-azar. *Arch. Ins. Pasteur Tunis*, t. XIV, 1925, pp. 264-277, 2 pl.

— L'immunité dans le kala-azar expérimental du chien avec quelques données sur l'évolution de la maladie chez cet animal. Immunité naturelle et immunité par première atteinte naturelle. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, t. XIV, 1925, pp. 278-287.

Nicolle (Ch.) et Leblaily (Ch.).— Multiplicité des rates et éruption péritonéale de tissu splénique chez un chien infecté

de kalaini-azar, par inoculation de produits spléniques humains. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXI, 231-232.

Noguchi (Hideyo). — Action of certain biological, chemical and physical agents upon cultures of Leishania ; some observations on plant and insect herpetomonads. *Proc. Inter. Conf. on Health Problems in trop. America*, 1924. Boston, 1925, pp. 455-488, 4 pl. *et Studies Rockefeller Inst.*, t, LVII, 1926, pp. 19-42.

Parrot (L.). — Recherches sur l'étiologie du bouton d'Orient (clou de Biskra). Etudes sur la biologie des phlébotomes en milieu endémique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. 15, 1922, pp. 80-92.

— Trois observations de bouton d'Orient avec des réflexions sur les circonstances de la contamination. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1919, pp. 607-611.

Parrot (L.) et Donatien (A.). — Infection naturelle et infection expérimentale de phlebotomus papatasi (Scop.) par le parasite du bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot.*, t. XIX, 1926, pp. 694-696.

— Le parasite du bouton d'Orient chez le phlébotome. Infection naturelle et infection expérimentale de Phlebotomus papatasi (Scop.) *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. V, 1927, pp. 9-21, avec planches et fig.

Parrot (L.) et Foley (H). — Remarques épidémiologiques sur le bouton d'Orient en Algérie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. 18, 1925, pp. 485-495.

Parrot (L.) et Lestouquard (F.). — Sur quelques détails de la structure des leishmania. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVII, juill. 1925. pp. 541-546.

Patton (W.S.). — Note on the Etiology of oriental Sore in Mesopotomia . *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XII, 1919, p. 500.

Patton (W. S.), La Frenais (H.M.) et Rao Sundra. — Note

on the Behaviour of Herpetomonas tropica (Wirght) the parasite of Cutaneous Herpetomonas in the bed bug Cimex hemiptera (Fabr.). *Indian Jl Med. Res*, t. IX, 1921, pp. 240-251.

— Note on the behaviour of Herpetomonas donovani (Laveran and Mesnil) in the bug cimex hemiptera (Fabr.). *Indian Jl Med. Res.*, t. IX, 1921, pp. 252-254.

Pressat (A.). — *Le paludisme et les moustiques.* Paris, 1905, Masson, pl. III.

Pupo (I. de A.). — A Leishmaniose tegumentar em Sâa Paulo. *Ann. Paulistas de Med. e Cir.*, t. XIV, 1923, pp. 47-58.

Row (R.). — On some pathological observation in experimental Leishmaniosis in mice with special reference to generalised infections set up by leishmania tropica. *Indian Jl Med. Res.*, t. X, f. 2, oct. 1924, p. 435-438.

Sergent (Ed. et Et.) — *Soc. de Biologie*, 8 avril 1905.

— *Ann. Inst. Past.*, juil. 1915, p. 309-322.

Sergent (Et.), Gueidon (E.), Bouguet (A.) et Catanei (A.). — Existence de la leishmaniose cutanée chez le chien dans une localité du tell algérien où le bouton d'Orient est endémique chez l'homme. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVII, mai 1924, p. 360.

Sergent (Edm. et Et.), Lemaire (G.) et Senevet (G.). — Insecte transmetteur et réservoir de virus du clou de Biskra. Hypothèse et expérience préliminaires. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. VII, 1914, pp. 577-579.

— Hypothèse sur le phlébotome « transmetteur » et la Tarente à réservoir de virus du bouton d'Orient. *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXIX, 1919, pp. 308-322.

Sergent (Ed. et Et.), Parrot (L.), Donatien (A.) et Beguet (M.). — Transmission du clou de Biskra par le

phlébotome (Phlebotomus papatasii, Scop.). *C. R. Acad. Sci.*, nov. 1921, vol. 175, pp. 1030-1032.

— Observation et iconographie d'un clou de Biskra transmis par le phlébotomus papatasi (Scop.). Etude expérimental du virus. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.*, t. IV, 1926, pp. 1-19, pl. XIV.

Shortt (H.E). — The recovery of herpetomonas donovani from the urine of a kala-azar patient. — *Indian Jl Med. Res.*, t. XI, juill. 1923, p. 319.

— The pathology of acute experimental Kaia-azar in Monkeys. *Indian Jl Med. Res.*, t. XI, juill. 1923, p. 186-195-451.

— Record on kala-azar research work carried out at the king Edward VII Memorial Pasteur Institute, Shillong duting 1922. *Indian Jl Med. Res.*, t. X, 1923, pp. 1150-1168.

— Note on Bodo phlebotomi (Herpetomonas phlebotomi) (Mackie, 1914) : a reconsideration of ist generic position. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, f. I, juill. 1925, p. 141.

Shortt (H. E.), Baraud (P. J.) et Craighead (A. C.). — The Life-History and morphology of herpetomonas donovani in the sandfly phlebotomus argentipes. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, f. 4, avril 1926, pp. 947-959, pl., 1 fig. texte.

— Transmission experiments in indian kalar-azar with phlebotomus argentipes. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIV, f. 3, janv. 1927, pp. 589-600.

— The occurrence in Nature. Phlebotomus argentipes infected with a flagellate morphologically identical with Herpetomonas donovani. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIV, f. 2, oct. 1926, pp. 521-522.

— Note on the infectivity of the forms of leishmania dono-

vani found in phlebotomus argentipes. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIV, f. 3, 1927, pp. 577-579.

— Note on a massive infection of the pharynx of phlebotomus argentipes. With Herpetomonas donovani. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, janv. 1926, pp. 441-444.

— Note on a massive infection of the buccal cavity of phlebotomus argentipes with Herpetomonas donovani. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIV, oct. 1926, pp. 229-230, 1 pl.

— An account of methods employed in feeding an re-feeding sandflies, phlebotomus argentipes, for the second and third time, on man and animals. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, nº 4, avr. 1926, pp. 923-942.

Shortt (H. E.) et Swaminath (C. S.) — Experients to decide Whether te Bed-bugCimex hemiptera, Fabr., can transmit Indian Kala-azar. *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, juill. 1925, pp. 143-147.

— Note on the infection of a Mouse by means of Bed-Bug, Cimex hemiptera Fabr. fed on the Peripheral Blood of a case of Kala-azar. *Indian Jl Med. Res.*, t. XI, janv. 1924, pp. 965-966.

— The Behaviour of cultures of herpetomonas donovani in bed bugs, cimex lenticularis (Linn.) and cimex hemiptera (Fabr.). *Indian Jl Med. Res.*, t. XII, f. 2, oct. 1924, pp. 391-396, 3 pl.

Shortt (H. E.), Swaminath (C. S.) et Sen (R. T.). — A second refort on the recovery of (herpetemonas donovani) from the urine of kala-azar cases *Indian Jl Med. Res.*, t. XI, nº 2, oct. 1923, pp. 667-668.

Silvaira (Romeu Da). — Frequencia e distribuçao da leishmanio se em S. Paulo. *Brazil-Medico*, 27 mars 1920, pp. 200-206.

Sinton (J.-A.). — Notes on some Indian species of the genus

(phlebotomus). Part XI. The rôle of insects of the genus (phlebotomus) as carriers of disease, With special reference to India. *Indian Jl Med. Res.*, t. XII, nº 4 avril 1925, pp, 701-729.

— Notes on some Indian species of the genus phlebotomus Part XII (phlebotomus argentipes) Annandale et Brunetti, 1908. *Indian Jl Med. Res.*, t. XII, avril 1925, pp. 789-800.

— Part XIII. Methodes of collection and preservation. *Indian Jl Med. Res.*, t. XII, avril 1925, pp. 801-806.

Smyly (H.J.) et Young (C. W.), — The experimental Transmission op Leishmaniasis to Animals. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1924, mars, vol. 21, nº 21, nº 6, pp. 354 356.

Turkhaud (D. A.), Krishnan (K. V.) et Iver (P.-V. Seetharama). — An investigation of Kala-azar in certain endemie Areas in southern India *Indian Jl Med. Res.*, t. XIII, janv. 1926, pp. 703-747.

Wagener (E. H.) et Hoch (D. A.). — The biological Relationships of Leishmania and certain Herpetomonasis. *Univ. of California Publ. in Zool.*, t. XXVIII, mars 1926, pp. 395-388, 4 pl.

Wenyon (C. M.). — *Jl London Scael op Trop. Med.*, 1911-1912, t. I., p. 98.

— Report of six month's work of the expedition to Bagdad on the subject of Oriental sore. *Jl of Trop. Med. a. Hyg.*, t. 14, 1911, p. 103-109.

Young (C. W.) et Hertic (M.). — Kala-azar Transmission experiments With chinese sandflies. *Phlebotomus Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, t. XXIV, 1927, pp. 823-825.

— The development of flagellates in chinese sandflies (phlebotomus) fed on hamsters infected with leishmania

donovani. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, t. XXIII, pp. 611-615.

YOUNG (C.W.), SMYLY (H.J.) et BROWN (C.). — Experimental Kala-azar in a Hamsters. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, t. XXI, 1924, p. 354, et *Amer. journ. d'Hyg.*, t. VI, mars 1926, pp. 253-275, 2 pl.

— Experimental Kala-azar in a hamster. *Proc. Soc. exp. Biol. A. Med.*, t. XXI, 1924, p. 354, et *Amer. journ. of Hyg.*, t. VI, mars 1926, pp. 253-275, 2 pl.

YOUNG (T. C. Mc COMBIE). — Fourteen years, Experience with kala-azar work in Assam. *Trans. Roy. Soc. of Trop. Med. a. Hyg.*, juin 1924, t. XVIII, n° 2, pp. 81-97.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — **Les Phlébotomes**	11
Morphologie externe	12
Morphologie interne	16
Evolution	19
Description des trois espèces transmettant les leishmanioses	21
CHAPITRE II. — **Bouton d'Orient**	27
Etude clinique	29
Agent pathogène	31
Mode de propagation et expérimentation	35
CHAPITRE III. — **Leishmaniose forestière américaine.**	52
Etude clinique	53
Agent pathogène	56
Mode de propagation et expérimentation	58
CHAPITRE IV. — **Kala-azar**	60
Etude clinique	61
Agent pathogène	62
Mode de propagation et expérimentation	64
Kala-azar infantile	71
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	76

8176 — Impr. de la Faculté de Médecine, Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 3-1928